
EDIÇÃO VIII

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Camilla Castro de Almeida



Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

ORGANIZADORES
Guilherme Barroso L. De Freitas
Camilla Castro de Almeida



2025 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vi-eira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Líbano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Saulo Barreto Cunha dos Santos

(Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias.

FREITAS, G.B.L. de; ALMEIDA, C.C. - Irati: Pasteur, 20 out. 2025.

1 livro digital; 179 p.; ed. VIII; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-295-6

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-295-6>

1. Medicina 2. Parasitologia. 3. Doenças Infecciosas.

I. Título.

CDD 610

CDU 61

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Prefácio

A imunologia e as doenças infecciosas e parasitárias representam áreas de estudo fundamentais para a compreensão da saúde pública, especialmente em contextos marcados por desigualdades sociais e geográficas, como o Brasil. Este livro, fruto da colaboração de diversos especialistas da área médica, apresenta uma análise aprofundada e atualizada sobre essas questões, reunindo conhecimentos que são essenciais tanto para acadêmicos quanto para profissionais de saúde.

Organizado em uma série de capítulos que abordam desde doenças endêmicas como a tuberculose, hanseníase e dengue, até condições mais raras e complexas como a esporotricose conjuntival felina e as infecções associadas ao HIV, este livro é um esforço coletivo para compartilhar experiências clínicas e resultados de pesquisas que refletem a realidade brasileira e mundial. Além disso, ele oferece uma visão crítica sobre os desafios diagnósticos e terapêuticos enfrentados na prática médica diária, enfatizando a importância do diagnóstico precoce, do manejo clínico adequado e da conscientização sobre essas doenças.

Ao longo dos capítulos, são explorados não apenas os aspectos epidemiológicos e clínicos, mas também as interações imunológicas que determinam o curso das infecções e o impacto das intervenções terapêuticas. O uso de tecnologias emergentes, como a CRISPR Cas9 para o tratamento do HIV, é discutido, mostrando como a inovação pode abrir novas possibilidades para o tratamento de doenças complexas.

Este livro também se destaca por incluir análises de problemas de saúde pública em regiões específicas, como a prevalência de tuberculose em Belém-PA e os padrões epidemiológicos de leishmaniose no Pará. Tais estudos oferecem uma contribuição valiosa para a compreensão das variáveis regionais que influenciam a propagação e o controle de doenças infecciosas e parasitárias.

Em nome da Editora Pasteur, expressamos nosso sincero agradecimento a todos os autores e colaboradores que contribuíram para a realização desta obra. Esperamos que este livro seja uma fonte de conhecimento e inspiração para todos aqueles que se dedicam ao estudo e ao combate das doenças infecciosas e parasitárias, contribuindo para o avanço da ciência e para a melhoria da saúde pública em nosso país.

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Dr. Prof. Dpto de Farmacologia e Terapêutica
Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Diretor Científico do Grupo Pasteur

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Sumário

CAPÍTULO 1 - INFECÇÃO PELO HIV: AVANÇOS, PERSPECTIVAS PARA A CURA FUNCIONAL E ESTRATÉGIAS DE REMISSÃO VIRAL	1
CAPÍTULO 2 - LEPTOSPIROSE BOVINA NO NORDESTE BRASILEIRO: IMPACTOS NA SAÚDE ÚNICA E NA CADEIA PRODUTIVA DO LEITE	16
CAPÍTULO 3 - CONTROLE ALTERNATIVO DE ECTOPARASITOS EM CAPRINOS E OVINOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	28
CAPÍTULO 4 - TUBERCULOSE: IMUNOPATOGENESE, COINFECÇÕES E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS	34
CAPÍTULO 5 - O PAPEL DO DESEQUILÍBRIO IMUNOLÓGICO NA PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO POR <i>TRICHOMONAS VAGINALIS</i>	42
CAPÍTULO 6 - SABONETES ANTISSEPTICOS NO CONTROLE DE BIOFILME POR <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RESISTENTE À METICILINA	49
CAPÍTULO 7 - IMPACTOS MICROBIOLÓGICOS E TECNOLÓGICOS POR CONTAMINAÇÃO DE <i>STAPHYLOCOCCUS</i> SPP. NO LEITE E DERIVADOS	62
CAPÍTULO 8 - FILARIOSE: IMUNIDADE E CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS	70
CAPÍTULO 9 - ERLQUIOSE MONOCÍTICA CANINA: REVISÃO DE LITERATURA	83
CAPÍTULO 10 - EIMERIOSE EM PEQUENOS RUMINANTES: REVISÃO DE LITERATURA	92
CAPÍTULO 11 - TUBERCULOSE: IMUNOLOGIA DA INFECÇÃO POR <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i>	103



Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Sumário

CAPÍTULO 12 - VACINAS DE RNA: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	109
CAPÍTULO 13 - CONTAMINAÇÃO DE LEITE E DERIVADOS POR <i>SALMONELLA</i> SPP. E IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE HUMANA.....	119
CAPÍTULO 14 - MALÁRIA COMO ANTROPOZOONOSE: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E DE SAÚDE PÚBLICA	128
CAPÍTULO 15 - REVISÃO SOBRE BIOFILMES EM INFECÇÕES OCASIONADAS POR <i>CANDIDA ALBICANS</i>	140
CAPÍTULO 16 - DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: INTERAÇÃO ENTRE IMUNIDADE, MICROBIOTA E AMBIENTE	148
CAPÍTULO 17 - INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO E O IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO NA REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS	158



Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 1

INFECÇÃO PELO HIV: AVANÇOS, PERSPECTIVAS PARA A CURA FUNCIONAL E ESTRATÉGIAS DE REMISSÃO VIRAL

DÊNISSEON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
BIANCA FERNANDES CARMINATO¹
ADRIANA TELLES RÉGIS¹
PALOMA TELLES CARVALHO SANTOS RÉGIS¹
JULIA INNOCENTI DINHANE SALUM²
FABÍOLA MACEDO DE SOUSA CUELLAS³
FRANCIELLY SOUZA DE OLIVEIRA⁴
VICTÓRIA MORAES ISSA²
MARIA FERNANDA VILLARROEL MEDRANO¹
YNGRID ISABELLI LESL¹
ISABELA YANOTA DE TOLEDO¹
LARA FREITAS ANDRADE⁵
LUCAS NUNES ORDONEZ⁶
MARIA FERNANDA CORREIA ROMANELLI⁷

1. Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.
2. Discente – Medicina na Faculdade de Medicina de Jundiaí.
3. Discente – Medicina na Universidade de Mogi das Cruzes.
4. Discente – Medicina na Universidade Federal do Rio De Janeiro.
5. Discente – Medicina na Universidade Santo Amaro.
6. Discente – Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina.
7. Discente – Medicina na Universidade Federal de Alfenas.

Palavras-chave

HIV; Cura Funcional; Remissão Viral.

DOI

10.59290/1325201820

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus pertencente ao gênero dos lentivírus, que representa um desafio significativo para a saúde pública mundial, mesmo após aproximadamente cinco décadas desde os primeiros casos notificados no Brasil (TAVARES *et al.*, 2021). Este vírus utiliza as proteínas CCR5 e CXCR4 para invadir as células de defesa, como linfócitos T CD4 e macrófagos, multiplicando-se e suprimindo progressivamente o sistema imunológico, o que resulta em imunodepressão para o portador (MORAIS *et al.*, 2021).

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma condição patológica causada pelo HIV, porém, ser portador de HIV não é a mesma coisa que portar AIDS, visto que a síndrome se manifesta apenas em estágio avançado da infecção, ou seja, o paciente soropositivo pode viver anos sem apresentar sintomas ou desenvolver a doença. É importante destacar que não há uma cura para essa infecção, porém há tratamento para garantir um prolongamento da sobrevivência do portador, reduzindo a transmissão e garantindo a qualidade de vida dele. Este é feito com terapia antirretroviral (TARV), cujo objetivo é controlar a replicação viral e, consequentemente, a carga viral no organismo (SANTOS *et al.*, 2020).

Atualmente, o HIV continua a ser objeto de pesquisa de grande relevância. Assim, avanços têm sido realizados em busca de cura, principalmente em relação à terapia genética com o CRISPR/Cas, uma ferramenta de edição genética derivada do sistema imunológico de bactérias, que permite a eliminação do vírus tanto na fase aguda quanto no estágio de latência, reduzindo a carga viral a níveis indetectáveis e oferecendo novas perspectivas para curas funcionais da infecção (MORAIS *et al.*, 2021). Essa

cura, citada anteriormente, é identificada quando a infecção é considerada controlada após um período sem administração terapêutica antirretroviral, ou seja, quando o próprio sistema imunológico volta a ser capaz de combater a infecção (SANTOS, 2024).

Assim, apesar de existir tratamento eficaz, a ausência de uma cura efetiva ainda representa um desafio para a humanidade. Portanto, estudos sobre o tema são de extrema relevância, especialmente no que diz respeito aos avanços, perspectivas para a cura funcional e estratégias de remissão viral, pois ainda hoje existem milhões de pessoas no mundo infectados por esse vírus (TAVARES *et al.*, 2021).

METODOLOGIA

O presente trabalho configura-se como uma revisão científica de caráter crítico e exploratório, fundamentada em uma investigação sistemática da literatura em bases de dados internacionais e regionais de ampla relevância acadêmica, incluindo PubMed, Scopus, *Web of Science*, Elsevier, *Science Direct*, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico.

A estratégia de busca contemplou a utilização de descritores controlados e termos livres, com destaque para a expressão ("*SIDA*") AND ("*HIV viral remission strategies*"), de modo a identificar estudos recentes e pertinentes ao tema. Foram considerados artigos publicados entre 2020 e 2025, período correspondente aos últimos cinco anos de produção científica sobre o assunto.

O processo de triagem ocorreu em múltiplas etapas, iniciando-se pela leitura dos títulos e resumos, seguida da análise integral dos textos potencialmente elegíveis. Ao final desta primeira etapa, foram identificados artigos que atenderam integralmente aos critérios de inclusão,

enquanto alguns foram excluídos por razões como ausência de vínculo direto com a temática central, limitações de acesso ao conteúdo completo ou insuficiência de resultados relevantes para a questão investigada.

Os estudos selecionados englobaram diferentes dimensões da infecção pelo HIV, incluindo aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas, avanços terapêuticos, estratégias de remissão viral e perspectivas de cura funcional. Foram incluídas publicações redigidas em língua portuguesa e inglesa, garantindo maior amplitude e diversidade na análise dos achados.

A extração dos dados concentrou-se na metodologia aplicada, nos resultados reportados, na consistência das discussões e nas conclusões dos autores. Posteriormente, realizou-se a síntese crítica do conjunto de informações, com o intuito de mapear padrões recorrentes, identificar lacunas ainda presentes na literatura e destacar contribuições relevantes para a evolução do conhecimento científico acerca do HIV.

A análise empreendida possibilitou compreender de forma mais aprofundada os avanços recentes e as estratégias em desenvolvimento para alcançar a remissão viral e a potencial cura funcional da infecção, bem como refletir sobre os desafios persistentes e as perspectivas de futuro no enfrentamento da doença.

RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados os principais resultados relacionados à infecção pelo HIV, com ênfase nos avanços científicos, perspectivas para a cura funcional e estratégias de remissão viral. A análise foi estruturada de modo a contemplar aspectos fundamentais da doença, desde a fisiopatologia e epidemiologia, até as manifestações clínicas, estadiamento, métodos diagnósticos e o impacto das terapias antirretrovirais de última geração.

Os achados foram organizados em eixos temáticos que refletem a complexidade e a multidimensionalidade da infecção pelo HIV. Inicialmente, são descritos os mecanismos fisiopatológicos e as tendências epidemiológicas atuais, seguidos pela caracterização clínica e laboratorial da doença. Na sequência, discute-se os avanços terapêuticos e as novas abordagens que têm transformado o manejo clínico e ampliado a expectativa e qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV.

Por fim, são apresentados os resultados referentes às evidências atuais sobre cura funcional e remissão viral, bem como as estratégias inovadoras em pesquisa para a erradicação do vírus. Estes dados, aliados à discussão dos desafios e perspectivas futuras no controle e tratamento, fornecem subsídios para a reflexão crítica e para o delineamento de novos caminhos no enfrentamento global da epidemia de HIV.

Fisiopatologia da infecção pelo HIV

A família *Retroviridae* apresenta a característica singular de transcrever seu genoma de RNA em DNA por meio da transcriptase reversa, antes da integração ao genoma do hospedeiro. No caso do HIV-1 e HIV-2, a infecção inicia-se pela ligação da glicoproteína gp120 do envelope viral ao receptor CD4 de células do sistema imunológico, principalmente linfócitos T auxiliares, macrófagos e células dendríticas. A interação subsequente com os correceptores CCR5 ou CXCR4 determina o tropismo viral e influencia a progressão da doença, sendo que variantes CCR5-trópicas predominam em fases iniciais, enquanto variantes CXCR4-trópicas emergem em estágios avançados (BEKKER *et al.*, 2023).

O capsídeo viral é reconhecido como regulador crítico da entrada nuclear, da cronologia da transcrição reversa e da evasão a sensores

imunes inatos. Assim, estudos recentes mostram que o capsídeo pode atravessar o complexo do poro nuclear intacto ou quase intacto, permitindo que etapas finais da transcrição reversa ocorram dentro do núcleo. Ademais, interações entre proteínas do capsídeo e fatores celulares como CPSF6 e nucleoporinas são determinantes para o sucesso da importação nuclear, tornando o capsídeo alvo atrativo para novas drogas antivirais (MORLING *et al.*, 2025; SCHEMELEV *et al.*, 2024).

A transcrição reversa, realizada pela transcriptase reversa viral com uso de tRNAs celulares como primers, é intrinsecamente propensa a erros. Dessa forma, a fidelidade baixa da enzima, somada à recombinação e à elevada taxa replicativa, gera populações de quasi-espécies altamente diversificadas. Essa plasticidade genética é um dos maiores obstáculos à terapia antirretroviral (TARV), permitindo o surgimento de mutações de resistência. Estudos recentes baseados em sequenciamento de nova geração demonstram que a dinâmica mutacional é ainda mais complexa *in vivo*, sendo influenciada pela disponibilidade de nucleotídeos e pelas pressões seletivas do hospedeiro (SILICIANO & GREENE, 2022).

Nos estágios iniciais da infecção, o HIV apresenta replicação explosiva com alta viremia plasmática. Em seguida, há uma queda significativa desses níveis, mediada principalmente pela resposta citotóxica de linfócitos T CD8+. Contudo, essa resposta não elimina o vírus, e a infecção se estabiliza em um estado de equilíbrio dinâmico. A ativação imune crônica, sustentada pela replicação viral persistente, leva à exaustão linfocitária, à disfunção das células T e à perda progressiva de células CD4+, resultando em imunodeficiência progressiva (BEKKER *et al.*, 2023).

A resposta humoral contra o HIV é ineficaz, em grande parte devido à disfunção das células

T auxiliares foliculares e das células T reguladoras foliculares, que prejudicam a ativação de células B. Além disso, há escassez de linfócitos T CD8+ citotóxicos no interior dos folículos linfóides, reduzindo a eliminação viral nesta região. Proteínas acessórias como Nef e Vpu contribuem para a evasão imune, interferindo na apresentação antigênica e na sinalização de interferons (LORENZ *et al.*, 2020).

A persistência viral decorre da formação de reservatórios em células T de memória, macrófagos e células mielóides teciduais. No sistema nervoso central (SNC), o HIV estabelece infecção precoce em células microgliais e macrófagos perivasculares, podendo manter-se mesmo sob TARV eficaz. Essa latência no SNC promove inflamação crônica, lesão neuronal e distúrbios cognitivos, explicando manifestações neurológicas em pacientes tratados. Estratégias curativas enfrentam dificuldades específicas para atingir esses reservatórios, em razão da barreira hematoencefálica e da compartimentalização imunológica cerebral (KILLINGSWORTH & SPUDICH, 2022).

O conhecimento atualizado da fisiopatologia abriu espaço para novas abordagens terapêuticas. Entre elas, destacam-se os inibidores de capsídeo, que bloqueiam a importação nuclear e alteram a estabilidade estrutural do capsídeo, impedindo etapas críticas da replicação. Outras estratégias incluem o “*shock-and-kill*” (ativar latência para eliminação) e o “*block-and-lock*” (bloquear definitivamente a transcrição viral). Ensaaios clínicos e pré-clínicos avaliam essas alternativas, que poderão complementar a TARV convencional no futuro (MORLING *et al.*, 2025).

Epidemiologia do HIV

A infecção pelo HIV permanece como um dos principais desafios de saúde pública mun-

dial, afetando diferentes faixas etárias, desde recém-nascidos até idosos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2024, aproximadamente 40 milhões de pessoas viviam com HIV, e pelo menos 1 milhão de novos casos foram registrados apenas neste ano. Desde o início da epidemia global, estima-se que cerca de 44 milhões de pessoas tenham perdido a vida em decorrência de complicações associadas ao vírus. Ainda segundo a OMS, a região africana continua sendo a mais impactada, concentrando cerca de 50% das novas infecções no cenário mundial.

No Brasil, foram registrados aproximadamente 46 mil novos casos de infecção pelo HIV em 2024, segundo o Boletim Epidemiológico de HIV do Ministério da Saúde. Entre os grupos mais acometidos, destacam-se os homens, que representam 70,7% das infecções. Em seguida, observa-se maior impacto entre pessoas pretas e pardas, que concentram 63,2% dos casos. A faixa etária mais atingida é a de 20 a 29 anos, responsável por 37,1% das novas infecções. De acordo com a UNAIDS, em 2023, cerca de 96% das pessoas vivendo com HIV foram diagnosticadas. Apesar da magnitude dos números, a taxa de mortalidade relacionada à doença tem diminuído progressivamente, resultado do maior acesso à terapia antirretroviral e do fortalecimento das estratégias de diagnóstico precoce no país.

Considerando o cenário global, o tratamento para o HIV mostrou avanços significativos nos últimos anos. Atualmente, cerca de 31,6 milhões de pessoas têm acesso ao tratamento antirretroviral, devido à ampliação de políticas de saúde (UNAIDS, 2024). Contudo, apesar dos muitos avanços em pesquisa de novos tratamentos que buscam maior eficácia terapêutica, a desigualdade do acesso, a limitação do financiamento e as interrupções dos testes clínicos são desafios significativos. Nesse contexto, torna-

se essencial a ampliação da testagem, a retenção em cuidado e o reforço de políticas públicas que assegurem a continuidade e universalidade do tratamento (UNAIDS, 2024).

Manifestações clínicas e estadiamento da infecção

A trajetória clínica do HIV é caracterizada por uma interação contínua entre replicação viral e resposta imune, resultando em manifestações clínicas que variam desde sintomas inespecíficos até infecções oportunistas graves e neoplasias definidoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (OMS, 2021).

Diante desse cenário, compreender a forma como o HIV progride dentro do organismo torna-se essencial. A OMS propõe um sistema de estadiamento clínico em quatro estágios, que organiza a progressão da doença de acordo com a intensidade das manifestações clínicas, desde a fase assintomática até os quadros definidores de AIDS.

A infecção aguda pelo HIV pode ser entendida como um pré-estágio clínico, anterior à classificação formal da OMS. Ela representa o momento inicial da infecção e geralmente se desenvolve dentro de 2 a 4 semanas após a infecção pelo vírus. Durante esse período, algumas pessoas apresentam sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, dor de cabeça e erupção cutânea, enquanto outras permanecem assintomáticas. Nessa fase, o HIV se multiplica rapidamente e se espalha por todo o corpo, atacando e destruindo as células CD4 (linfócitos T CD4) do sistema imunológico, responsáveis por combater infecções. Durante esse estágio, o nível de HIV no sangue é muito alto, o que aumenta significativamente o risco de transmissão do HIV (NIH, 2025).

Após a fase aguda da infecção, os indivíduos progridem para o estágio 1 da classifica-

ção clínica da OMS, caracterizado pela ausência de manifestações clínicas significativas ou apenas linfadenopatia generalizada persistente. Nesse estágio, a resposta imunológica inicial reduz a intensa replicação viral observada no período agudo, estabelecendo um patamar relativamente estável de viremia, denominado set point viral, que se mantém por anos e tem valor prognóstico, uma vez que níveis mais elevados estão associados à progressão mais rápida da doença (GOODREAU *et al.*, 2022).

O estágio 2 corresponde à fase com manifestações clínicas leves, refletindo um início do comprometimento imunológico. Nesta etapa, o paciente pode apresentar sinais clínicos leves, como perda de peso inferior a 10% do habitual, infecções respiratórias de repetição, manifestações cutâneas (dermatite seborreica, erupções pruriginosas) e alterações orais, incluindo úlceras recorrentes e queilite angular (OMS, 2021).

O estágio 3 representa a progressão do comprometimento imunológico, caracterizando-se pelo agravamento das manifestações clínicas observadas no estágio anterior. Nesse ponto, a perda de peso torna-se mais acentuada, ultrapassando 10% do peso corporal, acompanhada frequentemente por diarreia crônica e febre persistente, que podem durar por mais de um mês. As alterações orais também se intensificam, com candidíase recorrente que se mantém por longos períodos e leucoplasia pilosa, ambas são marcadores importantes de imunossupressão avançada. Além disso, doenças infecciosas graves passam a ocorrer com maior frequência, incluindo tuberculose pulmonar e pneumonias bacterianas invasivas, frequentemente de desenvolvimento turbulento. Alterações periodontais necrosantes e distúrbios hematológicos, como anemia e citopenias inexplicadas, reforçam o quadro de deterioração progressiva da

imunidade, indicando um estágio de maior vulnerabilidade clínica e risco iminente de evolução para a fase final da doença (OMS, 2021).

A AIDS é o estágio final e mais grave da infecção pelo HIV, em que o sistema imunológico sofre danos severos e, como resultado, o corpo não consegue combater infecções oportunistas, também chamadas de condições definidoras de AIDS. Entre as condições definidoras de AIDS incluem-se infecções oportunistas graves, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculose extrapulmonar, candidíase invasiva e meningite criptocócica, além de complicações virais, como toxoplasmose cerebral e retinite por citomegalovírus. Também se destacam neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin e carcinoma cervical invasivo, bem como infecções bacterianas recorrentes e micoses disseminadas (OMS, 2021). Nessas circunstâncias, ou quando a contagem de linfócitos CD4 cai abaixo de 200 células/mm³, estabelece-se o diagnóstico de AIDS. Uma vez que o HIV progride para o estágio de AIDS, o indivíduo apresenta elevada carga viral e transmite o HIV a outras pessoas com muita facilidade. Sem tratamento, pessoas com AIDS geralmente sobrevivem cerca de 3 anos (NIH, 2025).

Diagnóstico laboratorial do HIV

As estratégias de testagem para o HIV têm como objetivo melhorar a qualidade e a segurança do diagnóstico, especialmente das infecções recentes, assegurando que os resultados sejam obtidos de forma rápida e confiável. Para isso, combinam-se diferentes gerações de imunoenaios e testes moleculares, podendo o diagnóstico ser realizado por exames laboratoriais ou testes rápidos.

Os exames laboratoriais são mais específicos. A escolha do teste ou fluxograma ideal deve levar em conta a prevalência da infecção na

população testada, a fase da infecção (aguda, recente ou crônica) e as características do indivíduo, garantindo precisão, segurança e rapidez no diagnóstico do HIV.

Os imunoenaios foram desenvolvidos logo após a descoberta do HIV. Ao longo das décadas, foi se aprimorando e, com isso, sucedeu quatro gerações. Os de primeira geração apresentavam formato indireto, detectando apenas anticorpos IgG a partir de antígenos derivados de lisados virais, mas tinham baixa sensibilidade e especificidade, com janela de soroconversão de 35 a 45 dias, tornando-se pouco utilizados na prática laboratorial. A segunda geração manteve o formato indireto, porém passou a empregar antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos focados em epítomos imunodominantes, aumentando sensibilidade e especificidade e reduzindo a janela de soroconversão para 25 a 35 dias. A terceira geração introduziu o formato “sanduíche”, permitindo a detecção simultânea de anticorpos IgM e IgG, o que torna o ensaio mais sensível e específico, com uma janela diagnóstica reduzida para 20 a 30 dias. Finalmente, a quarta geração detecta simultaneamente anticorpos e o antígeno p24, possibilitando a identificação precoce da infecção, com janela diagnóstica em torno de 15 dias, detectando todas as classes de imunoglobulinas e utilizando anticorpos monoclonais para captura do antígeno p24. Tradicionalmente, essas gerações são representadas por testes do tipo ELISA, embora novas metodologias continuem sendo desenvolvidas.

Os testes rápidos, por sua vez, são realizados a partir de uma gota de sangue ou fluido oral, sendo disponibilizados gratuitamente pelo SUS de forma anônima, com resultado em aproximadamente 30 minutos. Eles detectam anticorpos anti-HIV e são considerados exames de triagem, ampliando o acesso ao diagnóstico fo-

ra dos laboratórios. O uso de autotestes e a testagem em populações-chave facilitam a detecção precoce, mas resultados reagentes devem sempre ser confirmados em serviços de saúde.

Os testes complementares convencionais, como *western blot* (WB), *imunoblot* (IB) e *imunoblot* rápido (IBR), possuem menor sensibilidade em relação aos imunoenaios de terceira e quarta gerações, podendo gerar resultados falso-negativos, especialmente em infecções recentes, além de aumentar o custo do diagnóstico. Em contraste, os testes moleculares se mostraram os mais eficazes para confirmação diagnóstica, permitindo a detecção precoce de infecções agudas ou recentes, com melhor custo-efetividade. Entretanto, há indivíduos denominados controladores de elite, que mantêm a carga viral em níveis baixos ou indetectáveis nos testes moleculares. Netsa pessoas, o diagnóstico depende dos testes complementares convencionais. A ocorrência desses indivíduos é rara, estimada em menos de 1% dos casos, mas sua identificação é fundamental para o correto manejo clínico.

Terapia antirretroviral: avanços e novas abordagens

A terapia antirretroviral (TARV) transformou a infecção pelo HIV em uma condição crônica controlável, proporcionando expectativa de vida próxima à da população geral quando há adesão adequada ao tratamento (ALUM *et al.*, 2024). Entretanto, apesar de ter reduzido significativamente a incidência do HIV e melhorado a qualidade de vida das pessoas vivendo com o vírus, desafios como a necessidade de adesão prolongada, o estigma social persistente e o acesso desigual a serviços de saúde continuam a representar obstáculos relevantes (MWANGI *et al.*, 2025). Ademais, a toxicidade cumulativa associada à terapia e a possibilidade

de desenvolvimento de resistência viral reforçam a necessidade de alternativas terapêuticas que não apenas suprimam a replicação viral, mas também promovam estratégias de cura funcional e remissão sustentada (MWANGI *et al.*, 2025; HSU & ZENG, 2023). Diante desse contexto, a pesquisa contemporânea concentra-se em novas abordagens de tratamento e na busca por uma cura funcional, capaz de oferecer maior qualidade de vida e, simultaneamente, gerar impacto positivo na saúde pública global (ALUM *et al.*, 2024).

Entre as estratégias mais estudadas para alcançar a cura funcional do HIV, destacam-se aquelas que visam manipular o estado de latência viral. A abordagem conhecida como *shock-and-kill* consiste na utilização de agentes reversores de latência para reativar o provírus, permitindo sua eliminação pelo sistema imune ou por antirretrovirais em uso (ALUM *et al.*, 2024). Ensaios clínicos recentes demonstraram que inibidores de histona deacetilase e outros moduladores epigenéticos conseguem aumentar temporariamente a transcrição viral, mas não promovem redução consistente do tamanho dos reservatórios, reforçando a necessidade de combinações com imunoterapias que potencializem a resposta citotóxica. Em contrapartida, a estratégia *block-and-lock* busca manter o vírus em um estado de latência profunda, reduzindo a probabilidade de rebote após a suspensão do tratamento. Embora ainda esteja em fase inicial de investigação, essa abordagem tem atraído interesse por seu potencial de remissão estável, exigindo cautela quanto à segurança a longo prazo (ALUM *et al.*, 2024).

Outra frente promissora é a imunoterapia com anticorpos neutralizantes amplos (bNAbs), capazes de atrasar o rebote viral após a interrupção analítica da TARV. Além da neutralização direta, esses anticorpos podem recrutar mecanismos efetores mediados pela região Fc, como

a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, ampliando sua eficácia. Entretanto, a resistência pré-existente do vírus e a grande variabilidade genética entre cepas limitam o uso de anticorpos isolados, o que tem incentivado o desenvolvimento de combinações de bNAbs com maior cobertura e o aprimoramento de plataformas de entrega, incluindo vetores virais e RNA mensageiro, para prolongar sua meia-vida (TEBAS *et al.*, 2025).

As terapias baseadas em edição genômica, particularmente utilizando a tecnologia CRISPR/Cas, também avançaram significativamente. Tais abordagens têm sido exploradas tanto para remover o DNA proviral integrado quanto para modificar células hospedeiras, como no caso da deleção do correceptor CCR5. Ensaios clínicos iniciais, incluindo o uso da plataforma EBT-101, demonstraram segurança preliminar e representaram um passo relevante na translação clínica dessas estratégias, embora ainda existam desafios relacionados à entrega eficiente em todos os reservatórios e aos riscos de efeitos fora do alvo (IGI, 2024; EATG, 2024).

O desenvolvimento de vacinas terapêuticas constitui outra área de grande interesse, visando induzir respostas imunes capazes de controlar a replicação viral independentemente da TARV. Ensaios clínicos recentes indicam que candidatos vacinais baseados em múltiplos epítomos e utilizando plataformas como RNA mensageiro e vetores virais conseguem induzir respostas de células T específicas e, em alguns casos, retardar o rebote viral após interrupção do tratamento. Apesar disso, a eficácia isolada ainda é limitada, e a combinação com outras estratégias, como bNAbs e agentes reversores de latência, parece ser a abordagem mais promissora (BAILÓN *et al.*, 2025). Além disso, terapias celulares, incluindo células T modificadas com receptores quiméricos (CAR-T), mostraram potencial em modelos pré-clínicos para reconhecer e

eliminar células infectadas, mas ainda enfrentam desafios de produção e segurança antes de aplicações em larga escala (SHEPHERD *et al.*, 2025).

Diante desse conjunto de evidências, torna-se evidente que ainda não existe uma única intervenção capaz de alcançar a cura funcional do HIV de forma consistente. As perspectivas mais realistas apontam para estratégias combinatórias, atuando simultaneamente na redução dos reservatórios, na modulação do hospedeiro e no fortalecimento da imunidade antiviral. Ensaios clínicos em andamento, integrando bNAbs, terapias genéticas e vacinas terapêuticas, serão determinantes para avaliar a viabilidade da remissão viral sustentada em populações diversas. A busca por uma cura funcional, portanto, representa não apenas um desafio científico, mas também um compromisso ético e social, considerando as profundas implicações para milhões de pessoas que vivem com o vírus no mundo (ALUM *et al.*, 2024; TEBAS *et al.*, 2025; BAILÓN *et al.*, 2025).

Cura funcional e remissão viral: conceitos e evidências atuais

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) transformou o HIV de uma sentença de morte para uma condição crônica gerenciável. No entanto, a TARV não é curativa, exigindo adesão vitalícia que acarreta desafios como custo, resistência a medicamentos, toxicidade e fadiga do tratamento (LI, 2022). Por isso, a busca por uma cura para o HIV continua sendo uma prioridade, com a comunidade científica focando em dois objetivos principais: a cura esterilizante (ou erradicação viral) e a cura funcional (ou remissão viral).

A cura funcional, por outro lado, busca suprimir o vírus a um nível em que a TARV não seja mais necessária. Nesses casos, o vírus ain-

da estaria presente no corpo, mas em um reservatório viral latente e não replicante. O objetivo é alcançar um controle viral prolongado, onde a carga viral é mantida abaixo dos níveis de detecção e de transmissão sem a necessidade de terapia diária. A Estratégia Global para a Cura da *International AIDS Society* (IAS) inclusive estabeleceu como meta de cura a erradicação do reservatório, de forma segura e escalável, com o indivíduo curado protegido da reinfeção, e definiu um alvo mínimo, onde o vírus é mantido abaixo do nível de transmissão por pelo menos dois anos, sem proteção contra a reinfeção. O documento esclarece as definições de cura e as metas de pesquisa para os próximos anos. Existem dois objetivos principais para uma cura do HIV, que se distinguem por quão completamente eles eliminam o vírus: a remissão e a erradicação (DEEKS *et al.*, 2021).

- Cura funcional (remissão): definida como o controle durável do vírus na ausência de qualquer terapia antirretroviral (TARV) contínua. O objetivo primordial da pesquisa de remissão é atrasar o rebote viral por meses ou anos ou reduzir o ponto de ajuste viral (a carga viral estável) para um nível preferencialmente abaixo de 200 cópias/mL. A remissão busca alcançar um controle viral prolongado, mas não elimina o vírus completamente.

- Cura esterilizante (erradicação): consiste na remoção completa do vírus intacto e competente para rebote do corpo. O documento menciona que a erradicação total do HIV foi alcançada em casos raros de pacientes submetidos a transplante de medula óssea, mas que o vírus defeituoso, que não é infeccioso, ainda pode ser detectado.

A meta é manter a carga viral do HIV em um nível indetectável, preferencialmente abaixo de 200 cópias/mL. O risco de transmissão sexual é considerado quase nulo quando a carga viral está abaixo desse nível, e quase zero com

menos de 1.000 cópias/mL. O objetivo é que o controle durável do vírus se estenda por um período significativo, de pelo menos meses ou anos (BROYLES *et al.*, 2023).

As crianças infectadas perinatalmente que iniciam a TARV muito cedo têm um reservatório viral menor e menos diversificado em comparação com os adultos. Isso torna esses pacientes candidatos ideais para intervenções curativas, como o caso do "bebê do Mississippi", que iniciou o tratamento poucas horas após o nascimento e manteve a supressão viral por 27 meses sem a terapia antes de o vírus rebote. Outro caso notável é o de uma criança sul-africana que permaneceu com carga viral indetectável por 9 anos após a interrupção do tratamento, mostrando que a TARV precoce pode, em alguns casos, levar ao controle viral pós-tratamento (KATUSIIME *et al.*, 2021).

Em adultos, o controle pós-tratamento é um fenômeno mais raro. No entanto, o estudo de coorte ANRS VISCONTI na França e o estudo SPARTAC no Reino Unido, que avaliaram pacientes que iniciaram a TARV durante a infecção primária, mostraram que até 15% dos participantes conseguiram manter o controle viral após a interrupção do tratamento. Essa observação sugere que, embora o tratamento precoce limite o tamanho do reservatório, um período de replicação viral é necessário para o desenvolvimento de uma resposta imune robusta que pode contribuir para o controle viral pós-tratamento.

A remissão viral, contudo, é sustentada pela proliferação de células infectadas que carregam o DNA do HIV, um processo conhecido como expansão clonal. Estudos indicam que de 40 a 80% das células infectadas durante a terapia antirretroviral supressiva estão em clones expandidos. Essas células, mesmo com o tratamento, podem produzir vírus infecciosos, representando uma barreira significativa para a cura (KATUSIIME *et al.*, 2021).

Para avaliar a eficácia de novas terapias curativas, os ensaios clínicos utilizam as interrupções analíticas de tratamento (ATIs), que são pausas temporárias e monitoradas da TARV. Um estudo de revisão sistemática e meta-análise, que incluiu 213 participantes de 13 estudos com ATIs, mostrou que 87% deles alcançaram a ressupressão viral (carga viral <50 cópias/mL) dentro de 12 semanas após reiniciarem a TARV. Além disso, a reiniciação da TARV com regimes contendo inibidores de integrase foi associada a uma ressupressão viral mais rápida (LEE *et al.*, 2024).

É crucial ressaltar que a interrupção da terapia, mesmo em um contexto clínico e monitorado, levanta preocupações sobre a transmissão do vírus. No entanto, a evidência atual é forte: o risco de transmissão sexual do HIV é quase zero quando a carga viral está abaixo de 1.000 cópias/mL. Esse limiar, amplamente utilizado para as campanhas "Indetectável = Intransmissível", oferece uma mensagem poderosa para reduzir o estigma e promover a adesão ao tratamento, embora a meta final para a saúde individual continue sendo uma carga viral indetectável (NOORMAN *et al.*, 2023; BROYLES *et al.*, 2023; ZACE *et al.*, 2024).

Estratégias inovadoras em pesquisa para a erradicação do HIV

A erradicação do HIV permanece um dos maiores desafios da medicina contemporânea, principalmente devido à persistência de reservatórios virais latentes, principalmente em células T CD4⁺ de memória, que não são eliminados pela terapia antirretroviral combinada (TARc) convencional. Diversas estratégias inovadoras vêm sendo investigadas para superar esse obstáculo, com destaque para as seguintes abordagens:

- “*Shock and kill*” (ativar e eliminar): consiste em reativar o HIV latente (“*shock*”) com

agentes farmacológicos, como agonistas de receptores *toll-like*, inibidores de histona deacetilase e outros moduladores epigenéticos, tornando as células infectadas visíveis ao sistema imune ou suscetíveis à eliminação por agentes antivirais ou imunoterapias (“*kill*”). Ensaios clínicos têm avaliado a eficácia dessa estratégia, mas desafios persistem quanto à reativação eficiente e à eliminação completa das células reativadas (MATSUDA & MAEDA, 2024).

- “*Block and lock*” (bloquear e trancar): ao contrário do “*shock and kill*”, essa abordagem visa induzir um estado de latência profunda e irreversível do provírus, impedindo sua reativação mesmo após interrupção da TARc. Compostos que promovem silenciamento epigenético do HIV estão em investigação (KULPA *et al.*, 2025).

- Imunoterapias e vacinas terapêuticas: o uso de anticorpos neutralizantes de ampla ação (bNAbs), vacinas terapêuticas, inibidores de *checkpoint* imunológico e células T CAR (*chimeric antigen receptor*) tem sido explorado para potencializar a resposta imune contra células infectadas e reduzir o reservatório viral. Ensaios em primatas e humanos demonstram que a combinação dessas estratégias pode suprimir o rebote viral após interrupção da TARc (MATSUDA & MAEDA, 2024).

- Edição genética: ferramentas como CRISPR/Cas9 têm sido estudadas para eliminar diretamente o DNA proviral integrado ou modificar genes do hospedeiro, como o CCR5, tornando as células resistentes à infecção pelo HIV. Embora promissoras, essas abordagens ainda enfrentam desafios quanto à entrega eficiente e à segurança em humanos (MATSUDA & MAEDA, 2024).

- Novos inibidores e plataformas de liberação: o desenvolvimento de inibidores de fusão peptídicos inovadores, como os inibidores de N-peptídeo, e sistemas de liberação prolongada

(implantes, nanopartículas) buscam superar limitações de resistência e adesão à TARc, além de potencialmente atingir reservatórios virais (KULPA *et al.*, 2025).

- Aprimoramento da caracterização dos reservatórios: avanços em técnicas de célula única, como sequenciamento e análise multiômica, têm permitido mapear com maior precisão a heterogeneidade, localização e características funcionais dos reservatórios, subsidiando o desenvolvimento de intervenções mais direcionadas (MATSUDA & MAEDA, 2024).

Em síntese, a erradicação do HIV depende de estratégias combinadas que visam tanto a eliminação dos reservatórios quanto a proteção de novas células-alvo, integrando abordagens farmacológicas, imunológicas e genéticas. O progresso recente em modelos animais e ensaios clínicos iniciais sustenta o otimismo, mas a tradução dessas estratégias para uma cura definitiva em humanos ainda requer avanços significativos em eficácia, segurança e viabilidade operacional (KULPA *et al.*, 2025).

Desafios e perspectivas futuras no controle e tratamento do HIV

Os avanços alcançados com a terapia antirretroviral transformaram a infecção pelo HIV em uma condição crônica controlável, mas a erradicação viral permanece um desafio devido à persistência dos reservatórios latentes em células T de memória e em compartimentos anatómicos de difícil acesso. Esses reservatórios permitem a permanência do vírus mesmo sob supressão prolongada, constituindo a principal barreira à cura funcional. Revisões recentes ressaltam que, embora a TARV suprima a viremia plasmática, os reservatórios em tecidos continuam a ser a fonte de rebote viral após a interrupção do tratamento, e que abordagens como “*shock-and-kill*”, “*block-and-lock*”, terapias

gênicas (inclusive com CRISPR/Cas9), imunoterapias, vacinas terapêuticas e transplantes hematopoiéticos são promissoras, embora ainda em estágios preliminares de avaliação (LI, 2024).

Nesse contexto, a observação de indivíduos que apresentam controle natural da replicação viral, os chamados *elite controllers* e *post-treatment controllers*, trouxe novos horizontes para a pesquisa. Enquanto os primeiros exibem mecanismos imunológicos e genéticos que favorecem o controle viral sem tratamento, os demais evidenciam o impacto do início precoce da TARV na redução dos reservatórios e na preservação da imunidade antiviral. Entender as diferenças e semelhanças imunoviológicas entre esses grupos tem inspirado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinatórias que possam reproduzir esse perfil de controle em uma escala mais ampla (DENG, 2025).

Entre as perspectivas futuras mais promissoras estão as abordagens centradas em imunoterapias, edição gênica e vacinas terapêuticas. Anticorpos neutralizantes amplos (bNAbs), terapias celulares como CAR-T e tecnologias de edição genômica têm mostrado resultados promissores em modelos pré-clínicos e ensaios iniciais, ainda que esbarrem em limitações como resistência viral, variabilidade genética das cepas e desafios na entrega eficaz aos reservatórios. Simultaneamente, métodos de reversão ou bloqueio da latência viral continuam em investigação, mas até então não demonstraram eficácia isolada para redução sustentada dos reservatórios (SUGIYAMA *et al.*, 2024).

Dessa forma, o futuro do tratamento do HIV parece residir em estratégias combinatórias e personalizadas, capazes de integrar imunomodulação, terapias gênicas, agentes moduladores da latência e vacinas terapêuticas, tudo ajustado ao perfil clínico, imunogenético e virológico de

cada indivíduo. A viabilidade dessas intervenções dependerá da sinergia entre diferentes abordagens e da criação de protocolos adaptáveis e escaláveis para populações diversas (DENG, 2025).

Por fim, além dos desafios biológicos e tecnológicos, é fundamental abordar as barreiras éticas, logísticas e de equidade que permeiam a busca pela cura funcional do HIV. Intervenções complexas, como transplantes hematopoiéticos, ainda são inviáveis em larga escala devido à sua morbimortalidade e ao custo elevado. Ao mesmo tempo, é essencial garantir que futuras inovações terapêuticas sejam acessíveis nas regiões com maior carga da epidemia. Portanto, o sucesso da cura funcional dependerá não apenas dos avanços biomédicos, mas também de políticas de saúde pública inclusivas e de um compromisso firme com o acesso universal e equitativo às novas terapias (SUGIYAMA *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O enfrentamento da infecção pelo HIV evoluiu de forma significativa desde a sua descoberta, transformando um diagnóstico antes associado à alta mortalidade em uma condição crônica controlável graças à terapia antirretroviral combinada (TARV). Esse avanço possibilitou o aumento da sobrevida, a melhoria da qualidade de vida e a redução da transmissibilidade, consolidando-se como marco histórico da medicina moderna. No entanto, a erradicação completa do vírus ainda não é alcançável devido à persistência de reservatórios latentes, que continuam a representar a maior barreira científica.

Nesse cenário, a busca pela cura funcional e pela remissão viral prolongada tem se tornado um dos focos centrais da pesquisa contemporânea. Estratégias como o “*shock and kill*”, que

visa reativar e eliminar células infectadas, e o “*block and lock*”, que busca silenciar permanentemente o vírus, exemplificam as abordagens inovadoras em desenvolvimento. Embora promissoras, essas técnicas ainda carecem de evidências robustas de eficácia e segurança em larga escala, sendo fundamental aprofundar investigações pré-clínicas e clínicas.

Outro campo de destaque é a aplicação de terapias gênicas e imunológicas. A edição de genes com ferramentas como CRISPR-Cas9 e a engenharia de células T com receptores quiméricos (CAR-T) oferecem perspectivas de maior especificidade no combate ao HIV. Paralelamente, anticorpos neutralizantes de ampla ação e vacinas experimentais têm ampliado o arsenal científico disponível, embora os resultados ainda sejam heterogêneos e desafiadores em termos de resposta imune sustentada.

Apesar desses avanços, é imprescindível considerar que a busca pela cura não pode estar dissociada da equidade em saúde. As disparidades de acesso ao diagnóstico precoce, ao tratamento antirretroviral e às terapias experimentais comprometem a efetividade global das estratégias propostas. Dessa forma, políticas públicas de saúde, investimentos em pesquisa e esforços de cooperação internacional são essenciais para garantir que os benefícios alcançados

cheguem às populações mais vulneráveis, frequentemente as mais afetadas pela epidemia.

Além disso, a experiência acumulada com o manejo clínico e social da infecção pelo HIV evidencia que a resposta à epidemia deve ser multidimensional. O enfrentamento do estigma, a ampliação do acesso aos serviços de saúde, a educação em prevenção e a promoção de políticas inclusivas permanecem como pilares fundamentais para reduzir a transmissão e melhorar a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV. Assim, a busca pela cura funcional deve caminhar paralelamente ao fortalecimento das práticas já consolidadas de cuidado e prevenção.

Em síntese, a trajetória da infecção pelo HIV é marcada por avanços notáveis, mas ainda permeada por desafios científicos, clínicos e sociais. A cura funcional e a remissão viral prolongada representam perspectivas reais, porém ainda distantes de uma aplicação universal. O futuro depende da integração entre inovação científica, equidade no acesso e políticas de saúde efetivas, garantindo que cada avanço represente não apenas um marco técnico, mas também uma conquista coletiva na luta contra uma das mais complexas epidemias da humanidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALUM, E. *et al.* Toward a cure: advancing HIV/AIDS treatment modalities: review of strategies toward HIV cure. *Frontiers in Immunology*, v. 103, e38768, 2024. doi: 10.1097/MD.00000000000038768.
- BEKKER, L.G. *et al.* HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, p. 42, 2023. doi: 10.1038/s41572-023-00452-3.
- BROYLES, L.N. *et al.* The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. *Lancet*, v. 402, p. 464, 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00877-2.
- DEEKS, S.G. *et al.* Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nature Medicine*, v. 27, p. 2098, 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01590-5.
- DENG, Z. HIV controllers: hope for a functional cure. *Frontiers in Immunology*, v. 16, p. 1540932, 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1540932.
- EUROPEAN AIDS TREATMENT GROUP - EATG. First-in-human trial of CRISPR gene therapy for HIV. European AIDS Treatment Group, 2024. Disponível em: <https://www.eatg.org/hiv-news/first-in-human-trial-of-crispr-gene-therapy-for-hiv/>. Acesso em: 17 ago. 2025.
- GOODREAU, S.M. *et al.* Why does age at HIV infection correlate with set point viral load?: an evolutionary hypothesis. *Epidemics*, v. 41, p. 100629, 2022. doi: 10.1016/j.epidem.2022.100629.
- HSU, J. & ZENG, T. HIV-1 latent reservoirs and strategies for viral eradication. *Journal of Virus Eradication*, v. 9, n. 4, p. 100342, 2023. doi: 10.1016/j.jve.2023.100342.
- INNOVATIVE GENOMICS INSTITUTE - IGI. CRISPR Clinical Trials: a 2024 update. Innovative Genomics Institute, 2024. Disponível em: <https://innovativegenomics.org/news/crispr-clinical-trials-2024/>. Acesso em: 17 ago. 2025.
- KATUSHIME, M.G. *et al.* HIV-1 persistence in children during suppressive ART. *Viruses*, v. 13, 2021. doi: 10.3390/v13061134.
- KILLINGSWORTH, L. & SPUDICH, S. Neuropathogenesis of HIV-1: insights from across the spectrum of acute through long-term treated infection. *Seminars in Immunopathology*, v. 44, p. 709, 2022. doi: 10.1007/s00281-022-00953-5.
- KULPA, D.A. *et al.* Immune-mediated strategies to solving the HIV reservoir problem. *Nature Reviews Immunology*, v. 25, p. 542, 2025. doi: 10.1038/s41577-025-01136-7.
- LEE, M.J. *et al.* The impact of analytical treatment interruptions and trial interventions on time to viral re-suppression in people living with HIV restarting ART in cure-related clinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, v. 27, 2024. doi: 10.1002/jia2.26349.
- LI, K. & ZHANG, Q. Eliminating the HIV tissue reservoir: current strategies and challenges. *Infectious Diseases*, v. 56, p. 165, 2024. doi: 10.1080/23744235.2023.2298450.
- LI, X. HIV infection and risk of heart failure: a meta-analysis and systematic review. *Acta Biochimica Polonica*, v. 69, p. 531, 2022. doi: 10.18388/abp.2020_5718.
- LORENZ, D.R. *et al.* HIV infection of the B-cell follicle: implications for humoral immunity and viral persistence. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 17, p. 31, 2020. doi: 10.1007/s11904-020-00485-0.
- MATSUDA, K. & MAEDA, K. HIV reservoirs and treatment strategies toward curing HIV infection. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 2621, 2024. doi: 10.3390/ijms25052621.
- MORAIS, P.B. *et al.* Terapia gênica: nova perspectiva no avanço à cura da infecção pelo HIV. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 60983, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n6-462.
- MORLING, K.L. *et al.* HIV capsids: orchestrators of innate immune evasion, pathogenesis and pandemicity. *Journal of General Virology*, v. 106, 2025. doi: 10.1099/jgv.0.002057.
- MWANGI, P. *et al.* Challenges in adherence to antiretroviral therapy and strategies for improvement in low-resource settings. *AIDS Research and Therapy*, v. 22, p. 45, 2025. doi: 10.1186/s12981-025-00734-8.
- NOORMAN, M.A.J. *et al.* The importance of social engagement in the development of an HIV cure: a systematic review of stakeholder perspectives. *AIDS and Behavior*, v. 27, p. 3789, 2023. doi: 10.1007/s10461-023-04095-z.
- SANTOS, D.A. Tecnologia CRISPR-Cas9 como potencial cura para a infecção por HIV-1 e seus desafios [relatório de estágio]. Coimbra: Universidade de Coimbra, 2024.

SANTOS, A.C.F. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes internados por HIV no Brasil. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 48, e3243, 2020. doi: 10.25248/reas.e3243.2020.

SCHEMELEV, A.N. *et al.* Involvement of human cellular proteins and structures in realization of the HIV life cycle: a comprehensive review. *Viruses*, v. 16, p. 1682, 2024. doi: 10.3390/v16111682.

SHEPHERD, R.A. Innovators in host-directed approaches for HIV cure. *Drug Discovery Today*, v. 30, p. 823, 2025. doi: 10.1016/j.antiviral.2025.106216.

SILICIANO, R.F. & GREENE, W.C. HIV latency. *Annual Review of Immunology*, v. 40, p. 345, 2022. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-013920.

SUGIYAMA, F.H. *et al.* Utilizing immunotherapy towards achieving a functional cure in which the immune system effectively controls HIV-1 in the absence of ART. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 19, p. 254, 2024. doi: 10.1097/COH.0000000000000856.

TAVARES, M.P.M. *et al.* Perfil epidemiológico da AIDS e infecção por HIV no Brasil: revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 786, 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n1-068.

TEBAS, P. *et al.* Future of broadly neutralizing antibodies in HIV treatment. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 20, p. 101, 2025. doi: 10.1007/s11904-025-00744-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO, 2021.

ZACE, D. *et al.* Managing low-level HIV viraemia in antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections*, v. 100, p. 460, 2024. doi: 10.1136/sextrans-2024-056198.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 2

LEPTOSPIROSE BOVINA NO NORDESTE BRASILEIRO: IMPACTOS NA SAÚDE ÚNICA E NA CADEIA PRODUTIVA DO LEITE

IURY APARECIDO LIMA DE FREITAS¹
MAYLA STEFANNE SANTOS MAGALHAES¹
ANNA SILVIA LOPES CORREIA¹
GABRIELA RODRIGUES TAVEIRA¹
JOSE JEREMIAS DO NASCIMENTO¹
MARIA BRENA LEAL DOS SANTOS¹
SINTYALINS GONÇALVES FAÇANHA¹
ISAAC BRUNO SILVA SOBREIRA¹
MURILO DUARTE DE OLIVEIRA²

1. Discente – Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri

2. Médico Veterinário – Técnico da Universidade Federal do Cariri

Palavras-chave

Leptospirose; Bovinocultura Leiteira; Prevenção.

DOI

10.59290/2052005181

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A leptospirose está intrinsecamente ligada às más condições sanitárias, principalmente pela baixa condição socioeconômica (BRASIL, 2009). Dentre os aspectos mais relevantes, destacam-se a ausência de infraestrutura sanitária e a expansão acelerada da população, o que reforça a necessidade de condições estruturais precárias. Em áreas tropicais, de altas temperaturas e com altos índices de chuvas, precipita o aparecimento da enfermidade, sendo ao longo dos meses de janeiro e fevereiro o aparecimento de dos surtos (VASCONCELOS *et al.*, 2012). As perdas econômicas oriundas da leptospirose estão relacionadas tanto com problemas reprodutivos, quanto com a diminuição da produção de carne e leite (FAINE *et al.*, 1999).

Segundo dados obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o rebanho bovino brasileiro bateu um recorde em 2023, atingindo aproximadamente 238,1 milhões de exemplares. Nessa circunstância, o Brasil é caracterizado como um dos principais produtores de bovinos no mundo, tendo destaque para a produção de leite e de corte, exercendo funções cruciais para a indústria alimentícia nacional e internacional. Segundo a Embrapa (2024), o Brasil produziu cerca de 27,69 milhões de toneladas de leite, o que corresponde a aproximadamente 4% da produção mundial. No setor de corte, o país produziu 10.171.121 toneladas de carne bovina, reforçando sua posição no agronegócio global (UFRGS, 2024). No entanto, um rebanho com alta magnitude está suscetível a uma série de enfermidades que influenciam na diminuição da produtividade e, principalmente, comprometem o bem-estar animal e a saúde pública. Dentre as doenças que envolvem os bovinos, destaca-se a leptospirose bovina, uma enfermidade com grande relevância,

causando prejuízos reprodutivos e produtivos (CLAZER *et al.*, 2015).

A leptospirose é uma zoonose cosmopolita, que acomete grande parte das espécies animais e o ser humano (QUINN *et al.*, 2005). O agente bacteriano causador, *Leptospira* spp., foi relatado em uma ampla gama de mamíferos em todo o mundo (FAINE *et al.*, 1999). A transmissão ocorre principalmente por meio do contato direto ou indireto (ou seja, por meio de água ou solo contaminados) com a urina de animais infectados (MUNOZ-ZANZI *et al.*, 2020; ELLIS *et al.*, 2015), embora a transmissão venérea também seja descrita (LOUREIRO & LILENBUM, 2020). A bactéria penetra no corpo através das mucosas ou da pele danificada (ELLIS *et al.*, 2015). A classificação filogenética, que organiza as espécies de *Leptospira* com base na relação de DNA, atualmente reconhece 68 espécies. Ela coexiste com a classificação sorológica histórica, que reconhece mais de 300 sorovares de *Leptospira* agrupados em sorogrupos (PICARDEAU, 2017) com base na expressão do lipopolissacarídeo exposto à superfície (LPS).

O gado é reconhecido como o hospedeiro de manutenção do sorovar Hardjo (sorogrupo Sejroe), abrangendo o sorovar Hardjobovis e Hardjoprajitno (ELLIS *et al.*, 2015). A infecção de vacas com esse sorovar geralmente resulta em infecção crônica e pode levar ao aborto, distúrbios de fertilidade e diminuição da produção de leite (FAINE *et al.*, 1999; ELLIS *et al.*, 2015). Outros sorovares relacionados à infecção nesta espécie animal incluem pomona, grippotyphosa, icterohaemorrhagiae, wolffi do sorogrupo Sejroe e canicola.

A doença em bovinos pode persistir nos rins e no trato genital, ocasionando lesões glomerulares e tubulares e hemorragias, além do potencial infeccioso da enfermidade (JAMAS *et al.*, 2020). Além disso, bovinos infectados podem

apresentar quadro clínico de mastite, com alterações na qualidade do leite (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Em fêmeas, observa-se um quadro de distúrbios reprodutivos, por diversos fatores, incluindo alterações hormonais, infecção uterina e seminal, resultando em aborto, ciclos estrais irregulares e parto prematuro (AYMÉE *et al.*, 2023).

No contexto da produção animal, deve-se ainda destacar os aspectos de saúde pública. Por ser considerada uma doença ocupacional, atinge diversas categorias de profissionais/ocupacionais, como produtores, garis e médicos veterinários, além de outros indivíduos que possuem contato com locais altamente úmidos, como bueiros, galerias de esgotos e coleta de lixo (FAINE, 1982; ADLER & MOCTEZUMA, 2010). Nos humanos, os sinais clínicos apresentam-se de diversas formas: às vezes se assemelha com um estado gripal ou pode ter forma assintomática ou se desenvolver para uma forma mais grave e ter apresentação de quadro semelhantes à meningite (BRASIL, 2009). Por ser um hospedeiro acidental na propagação da leptospirose, o ser humano é contaminado pelo contato direto de sangue, tecidos e urina de animais contaminados, ou pela interação indireta através de água ou solo com urina contaminada.

A profilaxia e o controle se baseiam em três tópicos principais quando se trata de uma enfermidade causada pelo sorovar *Leptospira hardjo*, que se transmite de bovino para bovino. A primeira ação é evitar a entrada de novos animais no rebanho, com exceção dos casos em que é realizado o teste sorológico e o resultado for negativo. A segunda ação é realizar o tratamento para os animais que estiverem positivo no teste sorológico com a utilização de diidroestreptomicina na dose de 25 mg por quilo de peso vivo, em dose única. A terceira ação é realizar a vacinação que incluam as cepas regionais. Para saber se existe a eficácia do controle, é necessário

realizar testes sorológicos anualmente. Além disso, é importante que se realize o controle dos roedores na população e eliminar o excesso de água parada dos locais (NARDI, 2005).

Diante da relevância do controle da leptospirose na bovinocultura leiteira, o presente trabalho tem como objetivo identificar as principais formas de contaminação, fatores de risco e destacar a importância dessa enfermidade para a saúde pública do contexto do Nordeste brasileiro.

MÉTODO

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão de literatura acerca da leptospirose bovina, com base em artigos científicos selecionados em bancos de dados científicos. Para a identificação dos estudos de interesse, foi realizada uma busca sistematizada nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, PubMed, *ScienceDirect*, Scopus e PubVet, abrangendo o período de 1995 a 2025.

Na construção da estratégia de busca, utilizaram-se os seguintes descritores: “*Leptospirosis*”, “*Leptospira infection*”, “*cattle*”, “*bovine*”, “*one health*”, “*Brazil*” e “*Brazilian Northeast*”. Foram empregadas as expressões booleanas “AND” e “OR” para o cruzamento dos termos, os quais foram selecionados a partir dos vocabulários controlados MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), amplamente utilizados na padronização de terminologias biomédicas. O uso desses descritores permitiu maior precisão na recuperação de informações científicas relevantes e atualizadas.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: (a) artigos publicados em inglês ou português; (b) textos completos disponíveis gratuitamente; e (c) publicações que abordas-

sem o tema proposto. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, comentários e artigos que não tratassem do objeto central da pesquisa. A seleção dos estudos foi realizada por meio da triagem de títulos, resumos e palavras-chave. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e seus dados foram sistematizados em planilha contendo as seguintes informações: ano de publicação, autores, base de dados, periódico de publicação e principais informações extraídas. A organização e análise dos dados foram conduzidas no *software Microsoft Office Word*, utilizando abordagem descritiva e quantitativa. A síntese final dos achados foi apresentada em formato dissertativo, correlacionando os parâmetros investigados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia

A leptospirose bovina é uma enfermidade infecciosa de origem bacteriana, causada por espiroquetas do gênero *Leptospira*, sendo as espécies patogênicas classificadas no complexo *Leptospira interrogans*, que engloba sorovares com alta afinidade por hospedeiros específicos, dos quais se destacam Hardjo, Wolffi, Sejroe e Castellonis como os mais relevantes para os bovinos no território brasileiro (FAINE *et al.*, 1999; BARNABÉ *et al.*, 2023). Entre os sorovares patogênicos, *Leptospira interrogans* sorovar Hardjo representa o agente etiológico de grande importância na bovinocultura nacional, por sua adaptação à espécie bovina e sua capacidade de causar infecções crônicas, frequentemente subclínicas, caracterizadas por distúrbios reprodutivos como abortamentos, natimortos, nascimento de bezerros debilitados e repetição de estro (CHIARELI *et al.*, 2012; PIMENTA *et al.*, 2014). Sua persistência nos túbulos renais permite que animais aparentemente saudáveis atuem como portadores e disseminadores do agente por longos períodos, contaminando o me-

io ambiente através da urina (GUIMARÃES *et al.*, 1983; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A transmissão da leptospirose pode ocorrer por múltiplas vias, sendo a principal delas a exposição à urina de animais infectados ou a ambientes contaminados, como solos úmidos e pastagens alagadas, que possibilitam a penetração da bactéria por mucosas, conjuntiva ou pele íntegra com poros dilatados (CÔRTEZ, 1993; CANDEIAS *et al.*, 2023). Após a infecção, a bactéria se dissemina pelo sangue (fase leptospiremia), alcança órgãos-alvo como os rins, onde se aloja e inicia a eliminação prolongada na urina (ELLIS, 2015). Além da via urinária, evidências obtidas em condições de clima semiárido, como as observadas no bioma Caatinga, sugerem a ocorrência de transmissão venérea associada à forma genital da leptospirose, especialmente por cepas do sorogrupo Sejroe, sustentando uma dinâmica de infecção independente das variáveis ambientais (BARNABÉ *et al.*, 2023).

Os bovinos atuam como hospedeiros de manutenção para sorovares como Hardjo e Wolffi, sendo capazes de manter a infecção de forma endêmica no rebanho sem depender da presença constante de fontes ambientais externas, o que favorece a transmissão direta entre animais, incluindo a via sexual (FIGUEIREDO *et al.*, 2009; PINTO *et al.*, 2017). A infecção genital em touros tem sido subestimada, mas estudos recentes demonstram sua relevância na perpetuação silenciosa do agente, mesmo sob condições climáticas desfavoráveis à persistência bacteriana no ambiente (BARNABÉ *et al.*, 2023). Em relação aos reservatórios, os roedores sinantrópicos, especialmente *Rattus norvegicus*, continuam sendo reconhecidos como fontes primárias de infecção, particularmente no contexto urbano e periurbano. Contudo, a epidemiologia da leptospirose bovina também inclui animais silvestres como capivaras (*Hy-*

drochoerus hydrochaeris), cervídeos e marsupiais como *Didelphis marsupialis*, que desempenham papel importante na manutenção e disseminação de sorovares como *Grippytyphosa* e *Autumnalis* em ecossistemas rurais e de fronteira agropecuária (OLIVEIRA *et al.*, 2010; MIASHIRO *et al.*, 2018).

Epidemiologia

De acordo com Pimenta *et al.* (2014), em relação aos outros sorovares, o Hardjo é o que possui maior prevalência tanto nas propriedades quanto nos animais avaliados, o que reforça pesquisas anteriores no Brasil realizadas em bovinos (TONIN *et al.*, 2010; HASHIMOTO *et al.*, 2012; HERRMANN *et al.*, 2012). Além disso, a localização das propriedades no Sertão representa uma relevante variável associada à leptospirose por qualquer um de seus sorovares, devido à elevada circulação de animais entre os estados nordestinos como Ceará, Rio Grande do Norte e Pernambuco, muitas vezes realizado sem informações sobre as condições sanitárias dos rebanhos de origem, o que favorece a entrada de indivíduos infectados e, em consequência disso, a disseminação da doença (GENOVEZ *et al.*, 2011). Apesar das condições ambientais adversas do semiárido, é importante destacar que fatores como diversidade de espécies animais presentes, domésticas e selvagens, práticas de manejo empregadas e oportunidades de contato direto ou indireto com o patógeno podem favorecer a ocorrência de animais infectados (ALVES *et al.*, 2000).

Entre os principais fatores de risco identificados para a leptospirose em animais domésticos, destaca-se a presença de equinos, os quais apresentam urina levemente alcalina, característica que favorece a sobrevivência de *Leptospira* spp. no ambiente, aumentando a probabilidade de contato e infecção de hospedeiros suscetíveis (FAINE *et al.*, 1999), além do tamanho

do rebanho bovino, uma vez que propriedades com mais de 32 animais apresentaram um maior risco de infecção causada por qualquer sorovar. Quanto maior é o rebanho, maiores são as chances do agente alcançar hospedeiros suscetíveis (SILVA *et al.*, 2012). A presença de espécies da fauna silvestre brasileira, como a capivara (*Hydrochaeris hydrochaeris*), foi igualmente identificada como fator de risco, reforçando seu papel epidemiológico como hospedeiro de manutenção de leptospirosas, o qual já foi demonstrado por estudos sorológicos e de isolamento bacteriano no Brasil, sendo sua importância ampliada pelo desequilíbrio ecológico que leva a espécie a invadir áreas agrícolas e periferia de zonas urbanas (CUETO *et al.*, 2000).

Segundo Oliveira *et al.* (2010), outro fator de risco relevante para a leptospirose que tem sido apontado em bovinos é a compra de reprodutores, tanto por infecções por diferentes sorovares quanto pelo sorovar Hardjo. Não apenas dessa doença mas também várias outras, o que reflete falhas sanitárias em rebanhos que não adotam medidas de prevenção na introdução de novos animais, somado ao abate de animais dentro das fazendas sem inspeção e higiene adequadas, que facilita a disseminação do agente etiológico, tanto no contato direto quanto indireto, como no fornecimento de vísceras a cães, aumentando o risco de manutenção da infecção na propriedade e expondo trabalhadores ao perigo da infecção. Outro ponto importante é a criação de diferentes espécies, como suínos, cães, equinos, cervídeos e animais silvestres, que podem atuar como hospedeiros de manutenção e propiciar a transmissão para os bovinos (GERRITSEN *et al.*, 1994), em particular do sorovar Hardjo pelo convívio com suínos. Segundo estudo de Azevedo *et al.* (2006), foram detectados anticorpos anti-*Leptospira* spp

desse sorovar em mais de 50% das matrizes suínas analisadas.

Patogenia e sinais clínicos

A leptospirose bovina é uma enfermidade bacteriana sistêmica causada por espiroquetas do gênero *Leptospira*, com destaque para o sorovar Hardjo, amplamente adaptado aos bovinos e associado a infecções crônicas, subclínicas e de difícil detecção em rebanhos endêmicos (SANTOS *et al.*, 2023). Essas bactérias apresentam tropismo por tecidos renais, hepáticos, pulmonares e reprodutivos, e sua capacidade invasiva está relacionada à morfologia espiralada e à secreção de enzimas como hialuronidase, que facilita a penetração e disseminação pelos tecidos do hospedeiro (COSTA *et al.*, 2001).

A infecção geralmente ocorre por contato direto com a urina de animais infectados ou por meio de água e ambientes contaminados. A entrada do agente ocorre através do contato direto de mucosas ou de pele lesionada, permitindo a rápida disseminação hematogênica das leptospiros, caracterizando a leptospiremia (SANTOS *et al.*, 2023). A partir dessa fase inicial, o agente pode se instalar em diversos órgãos, com maior frequência nos túbulos renais, onde permanece e é excretado de forma intermitente, mesmo em animais clinicamente normais (OLIVEIRA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2012). Essa característica favorece a persistência ambiental do agente, especialmente em propriedades com manejo extensivo e baixa adoção de medidas sanitárias (PIMENTA *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2023).

Nos casos de leptospirose aguda, que ocorrem principalmente em animais jovens, os sinais clínicos incluem febre alta, anorexia, apatia, icterícia, hemoglobinúria e dificuldade respiratória. Essas manifestações decorrem de lesões vasculares sistêmicas, hemólise intravas-

cular e falência hepatorenal aguda, frequentemente culminando em morte súbita (COSTA *et al.*, 2001; PIMENTA *et al.*, 2014). Conforme relatado por Costa *et al.* (2001), a forma aguda da leptospirose está intimamente relacionada à agressividade de sorovares não adaptados, como Pomona e Icterohaemorrhagiae, que provocam alterações clínicas severas e alto potencial de mortalidade.

Já na forma crônica, que acomete predominantemente animais adultos, os sinais clínicos são mais brandos ou ausentes, mas os prejuízos reprodutivos são notáveis. As leptospiros persistem nos órgãos genitais como útero, vesículas seminais e próstata, e são eliminadas no sêmen ou nos fluidos uterinos, caracterizando a forma genital da doença, frequentemente associada à via venérea de transmissão (BARNABÉ *et al.*, 2023; LUCHESE *et al.*, 2025). Essa forma de infecção é silenciosa, mas impacta diretamente a fertilidade dos rebanhos, promovendo repetição de cios, falhas de concepção, morte embrionária precoce, abortos geralmente no último terço da gestação e nascimento de bezerros fracos (CASTRO *et al.*, 2008; HASHIMOTO *et al.*, 2012; LUCHESE *et al.*, 2025).

Adicionalmente, o agente pode atravessar a barreira placentária, ocasionando infecção fetal. Estudos recentes demonstram que fetos infectados no útero podem apresentar soronegativos e anictéricos, dificultando a confirmação diagnóstica por métodos tradicionais (AYMÉE *et al.*, 2023; BARNABÉ *et al.*, 2024). Tal fato reforça a importância da investigação epidemiológica associada à identificação de perdas gestacionais como indicadores da infecção (SANTOS *et al.*, 2023).

Diagnóstico

O diagnóstico da leptospirose bovina no Nordeste demanda uma abordagem integrada, combinando histórico epidemiológico, achados

clínicos e métodos laboratoriais específicos, devido à natureza frequentemente subclínica ou crônica da doença nos rebanhos leiteiros (SANTOS *et al.*, 2023). A suspeita clínica deve surgir diante de quadros de infertilidade, abortamentos no terço final da gestação, natimortos, nascimento de bezerros fracos e queda na produção, sobretudo em propriedades com manejo hídrico inadequado, presença de roedores ou contato com animais silvestres (AYMÉE *et al.*, 2023).

Entre os métodos laboratoriais, o teste de aglutinação microscópica (MAT) é o exame sorológico recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) tanto para animais quanto para humanos, sendo útil em surtos ou casos agudos. O teste mede títulos de anticorpos aglutinantes contra um painel de sorovares, permitindo indicar o sorogrupo presumivelmente envolvido e estimar o nível de infecção no rebanho (SANTOS *et al.*, 2023). Entretanto, apresenta limitações no diagnóstico bovino pois a infecção é, em geral, crônica e causada por cepas adaptadas, ocasionando títulos de anticorpos que tendem a ser baixos, reduzindo a detecção de animais infectados cronicamente. Além disso, o teste não diferencia anticorpos vacinais de anticorpos de infecção natural, sendo mais confiável para diagnóstico a nível de rebanho do que individual (BARNABÉ *et al.*, 2024).

Diante dessas limitações, recomenda-se o uso do MAT como triagem inicial, preferencialmente após 90 dias da última vacinação. Em regiões tropicais endêmicas, considera-se um rebanho sororreativo quando mais de 10% dos animais apresentam títulos ≥ 200 (SILVA *et al.*, 2012). Nesses casos, a segunda etapa diagnóstica deve incluir a reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras de animais com falhas reprodutivas, visando detectar portadores e orientar o tratamento. A PCR apresenta alta sensibilidade para identificar o DNA bacteriano em

sangue, urina, sêmen ou tecidos, sendo um importante método para confirmação e controle da doença. Em casos de abortamento, análises histopatológicas e bacteriológicas de placenta e órgãos fetais podem complementar o diagnóstico (AYMÉE *et al.*, 2023).

Importância para a saúde pública

A leptospirose configura-se como um relevante problema de saúde pública caracterizado por uma complexa interação de fatores ecológicos, sociais e sanitários, o que exige uma abordagem transdisciplinar ancorada no conceito de saúde única. Sua endemicidade em regiões tropicais, como o Brasil, está condicionada a dinâmicas ambientais específicas, vulnerabilidades socioeconômicas persistentes e múltiplas interfaces entre seres humanos, animais e o ecossistema que compartilham.

A permanência de *Leptospira* spp. no ambiente, conforme demonstrado em diferentes estudos, está relacionada a fatores ecológicos que favorecem sua sobrevivência e disseminação, como evidenciado em Botucatu-SP, onde se identificou que cerca de 77,8% dos rebanhos bovinos atuam como reservatórios de sorovares adaptados, como Hardjo e Castellonis, sendo capazes de eliminar bactérias viáveis pela urina por até 183 dias em solos úmidos com pH neutro a alcalino. Embora roedores não tenham sido identificados como fontes de infecção na referida amostragem, sua relevância como reservatórios primários permanece globalmente reconhecida, conforme indicam dados da região amazônica, onde foi observada soroprevalência de 40% para o sorovar Grippotyphosa em *Didelphis marsupialis* (SILVA *et al.*, 2012).

A expansão agropecuária em áreas de fronteira florestal, por sua vez, contribui de forma significativa para a intensificação do contato entre seres humanos, animais domésticos e fau-

na silvestre, o que favorece a emergência de sorovares como *Autumnalis* e *Hebdomadis*, historicamente mantidos por tatus (*Dasypus novemcinctus*) e roedores silvestres (*Nectomys squamipes*), conforme apontado por Vasconcellos (2022). Além dos fatores biológicos, elementos ambientais como a presença de água contaminada em represas e solos alagados com pH superior a 7,0 podem manter leptospirosas viáveis por semanas, atuando como catalisadores epidemiológicos relevantes, o que, aliado à ocorrência de enchentes urbanas, eleva em até 7,8 vezes o risco de surtos. Em áreas rurais, o saneamento básico deficiente pode multiplicar por quatro o risco de infecção humana, especialmente quando associado à drenagem inadequada e a condições precárias nos sistemas de ordenha (COSTA *et al.*, 2022).

Além desses aspectos ambientais e ecológicos, observa-se que determinados grupos ocupacionais enfrentam exposição desproporcional ao agente etiológico, como no caso de trabalhadores de abatedouros, que, segundo dados de Albuquerque *et al.* (2020), apresentam soroprevalência de até 60%, com maior risco observado entre auxiliares de produção (29,9%) e trabalhadores das áreas de manipulação de vísceras (14,3%), sendo que outros profissionais, como coletores de lixo e médicos veterinários, demonstram risco até 3,2 vezes maior que o da população geral, ao passo que gestantes expostas ao patógeno apresentam risco estimado de 23% para aborto e complicações fetais (FELZEMBURG *et al.*, 2020).

Nesse contexto, medidas baseadas no conceito de saúde única têm demonstrado eficácia significativa no controle da leptospirose, como evidenciado pela vacinação estratégica de bovinos, que resultou na redução de 45% da prevalência sorológica em rebanhos localizados em áreas endêmicas (BABBONI *et al.*, 2023), pela implementação de programas para combate de

roedores, os quais, quando associados a ações de educativas relacionadas à questão sanitária, foram capazes de reduzir em até 60% a incidência da doença em humanos (VASCONCELLOS, 2022), bem como por investimentos direcionados à melhoria da infraestrutura de saneamento rural, incluindo a drenagem adequada das águas e o controle no abastecimento de água de qualidade, o que reduziu os focos ambientais de contaminação em até 78%. As iniciativas entre setores, como a implementada no Rio Grande do Sul, entre os anos de 2021 e 2023, uniu ações de vigilância epidemiológica em humanos e animais; dessa forma, campanhas de vacinação de rebanhos e melhorias no saneamento básico, evidenciaram uma redução de 52% na incidência de casos humanos ao longo de um período de aproximado de 24 meses (BABBONI *et al.*, 2023).

Profilaxia e controle

A ocorrência da leptospirose se relaciona com as deficientes condições de infraestrutura sanitária do Brasil, em decorrência da baixa condição socioeconômica do país (BRASIL, 2005). De acordo com o estudo realizado por Langoni *et al.* (2008) em 27 propriedades leiteiras de Botucatu-SP, em 2005, as práticas inadequadas de higiene do processo de ordenha foram consideradas um fator de risco nas propriedades avaliadas. Os resultados obtidos no estudo demonstraram que as leptospirosas estavam presentes nos rebanhos leiteiros da região estudada, e que as condições higiênicas do processo de ordenha, bem como a procedência da água destinada à limpeza e o consumo animal são fatores de risco e prováveis vias de transmissão do microrganismo para o rebanho, além de contaminarem amostras de leite. Ainda, de acordo com esse estudo, os resultados mostraram que em propriedades com bom manejo zoonossanitário, a prevalência de anticorpos anti-Leptospira

spp foi menor em bovinos, reforçando a necessidade de medidas eficazes de manejo sanitário e a importância dos aspectos de sanidade animal.

Um estudo de prevalência de *Leptospira* spp., realizado por Candeias *et al.* (2023), na região Oeste do estado do Paraná, evidenciou que bovinos criados em produção intensiva geralmente são mantidos em ambientes mais aglomerados, o que proporciona condições adequadas para a manutenção da *Leptospira* e, consequentemente, os animais ficam mais expostos ao agente e mais propensos à infecção. Além disso, para Paixão *et al.* (2016), a leptospirose pode estar associada à taxa de densidade animal. A aquisição de animais externos sem controle sanitário adequado pode facilitar a introdução de agentes como *Leptospira* spp. nas propriedades (HASHIMOTO *et al.*, 2012).

De acordo com Pimenta *et al.* (2014), a vacinação de bovinos contra a leptospirose não é uma prática comumente observada no estado da Paraíba, com isso, essa prática de não imunização de rebanhos bovinos poderia justificar as altas prevalências de propriedades positivas e de animais soropositivos observados no presente trabalho. Ainda, de acordo com os autores, a semelhança entre os resultados obtidos nos vários estudos de prevalência da leptospirose em bovinos indica a necessidade de intensificar medidas de prevenção e controle, bem como a vacinação, por ser considerada um método eficaz, contribuindo diretamente para a redução da disseminação da doença, considerando que grande parte dos problemas reprodutivos e de perdas econômicas estejam relacionadas à enfermidade.

Há estudos relacionando a ocorrência de casos de leptospirose com as condições do ambiente. Como exemplo disso, Delbem *et al.* (2004) evidenciaram os fatores de risco associados à soropositividade para leptospirose em

matrizes suínas, mostrando que a proximidade de áreas alagadiças com instalações de animais torna-se um importante fator de risco para a ocorrência da doença. Portanto, a drenagem de áreas alagadiças ocupadas por animais representa uma medida essencial no controle e na profilaxia da leptospirose, pois reduz a umidade e a permanência da água contaminada, dificultando a sobrevivência do agente infeccioso e, consequentemente, o risco de transmissão da doença.

CONCLUSÃO

A leptospirose bovina permanece como uma das principais enfermidades de impacto sanitário, econômico e social no contexto da pecuária brasileira, sobretudo em regiões tropicais e subtropicais, onde fatores ambientais e deficiências estruturais favorecem a manutenção do agente no ambiente. A elevada prevalência do sorovar Hardjo nos rebanhos evidencia a adaptação da bactéria à espécie bovina, resultando em infecções persistentes, de caráter predominantemente subclínico, mas que repercutem em prejuízos reprodutivos expressivos, incluindo infertilidade, abortamentos e queda na produção leiteira. Além das implicações na saúde animal, destaca-se o caráter zoonótico da enfermidade, que representa risco ocupacional para diversas categorias profissionais e ameaça significativa à saúde pública, reforçando a necessidade de adoção do conceito de Saúde Única.

O diagnóstico eficaz depende da associação entre histórico epidemiológico, sinais clínicos e exames laboratoriais complementares, como o MAT e a PCR, ferramentas que, quando utilizadas de forma integrada, permitem maior sensibilidade e especificidade na identificação de animais infectados e portadores. Já as medidas de profilaxia e controle, embora bem descritas na literatura, ainda encontram entraves em sua

aplicação prática, especialmente no que se refere à vacinação sistemática dos rebanhos, ao manejo higiênico-sanitário adequado e ao controle de roedores e fontes ambientais de infecção.

Diante desse cenário, torna-se evidente que o enfrentamento da leptospirose bovina exige estratégias intersetoriais, pautadas na integração entre vigilância epidemiológica, educação sanitária, medidas de biossegurança e políticas

públicas voltadas para o fortalecimento da infraestrutura de saneamento básico, especialmente em áreas rurais. Assim, a adoção de programas contínuos de prevenção e monitoramento aliados ao uso de imunoprofilaxia adequada e à melhoria das práticas de manejo constitui a base para a redução da prevalência da doença nos rebanhos, a mitigação das perdas econômicas associadas e a proteção da saúde humana frente a esse relevante problema zoonótico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLER, B. & MOCTEZUMA, A.L.P. *Leptospira* and leptospirosis. *Veterinary Microbiology*, v. 140, p. 287, 2010. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.03.012.
- ALBUQUERQUE, N.I. *et al.* Leptospirose gestacional: impactos perinatais. *BVSaúde*, 2020.
- AYMÉE, L. *et al.* Locais não convencionais para diagnóstico de leptospirose em fetos anictéricos bovinos. *Animais*, v. 13, p. 2832, 2023. doi: 10.3390/ani13182832.
- BABBONI, S.D. *et al.* Controle integrado One Health: resultados em zona endêmica. *PUBVET*, v. 18, e1600, 2023.
- BARNABÉ, N.N.C. *et al.* Bovine genital leptospirosis: findings in bulls maintained in Caatinga biome conditions. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 43, e07376, 2023. doi: 10.1590/1678-5150-PVB-7376.
- BARNABÉ, N.N.C. *et al.* The role of transplacental infection in *Leptospira* spp. epidemiology in cattle in Caatinga Biome, Brazil. *Microorganisms*, v. 12, p. 1044, 2024. doi: 10.3390/microorganisms12061044.
- BISCOLA, P.H.N. & MALAFAIA, G.C. Anuário Cicarne da cadeia produtiva da carne bovina: 2024 - 2025. *Campo Grande: Embrapa Gado de Corte*, 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- CANDEIAS, A.P.M. *et al.* Prevalence and risk factors for *Leptospira* spp. in dairy cattle in western Paraná, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 44, p. 1097, 2023. doi: 10.5433/1679-0359.2023v44n3p1097.
- CLAZER, M. *et al.* Leptospirose e seu aspecto ocupacional: revisão de literatura. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, v. 18, 2015.
- COSTA, E. *et al.* Formas graves de leptospirose: aspectos clínicos, demográficos e ambientais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 34, p. 261, 2001. doi: 10.1590/S0037-86822001000300006.
- COSTA, F. *et al.* Determinantes ambientais da leptospirose rural. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 38, e00232120, 2022.
- DELBEM, A.C.B. *et al.* Fatores de risco associados a soropositividade para leptospirose em matrizes suínas. *Ciência Rural*, v. 34, p. 847, 2004. doi: 10.1590/S0103-84782004000300029.
- ELLIS, W.A. Animal leptospirosis. In: ADLER, B., editor. *Leptospira and leptospirosis*. Berlim-Heidelberg: Springer, 2015.
- ELLIS, W.A. *et al.* Excretion of *Leptospira interrogans* serovar hardjo following calving or abortion. *Research in Veterinary Science*, v. 39, p. 296, 1985.
- FAINE, S., editor. *Guidelines for the control of leptospirosis*. Geneve: WHO, 1982.
- FAINE S. *et al.* *Leptospira and leptospirosis*. 2. ed. Melbourne: Medisci Press, 1999.
- FELZEMBURG, R.D. *et al.* Occupational leptospirosis: meta-analysis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 102, 2020.
- GUIMARÃES, M.A. *et al.* Epidemiologia e controle da leptospirose em bovinos. Papel do portador e seu controle terapêutico. *Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v. 6, p. 21, 1983.
- HASHIMOTO, V.Y. *et al.* Prevalência e fatores de risco associados à *Leptospira* spp. em rebanhos bovinos da região centro-sul do estado do Paraná. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 32, p. 149, 2012. doi: 10.1590/S0100-736X2012000200001.
- JAMAS, L.T. *et al.* Leptospirose bovina. *Veterinária e Zootecnia*, v. 27, 2020. doi: 10.35172/rvz.2020.v27.403.
- LANGONI, H. *et al.* Aspectos epidemiológicos nas leptospiroses: pesquisa de anticorpos anti-*Leptospira* spp., isolamento e pesquisa biomolecular em bovinos, roedores e trabalhadores de propriedades rurais do município de Botucatu, SP, Brasil. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, V. 45, p. 190, 2008.
- LOUREIRO, A.P. & LILENBAUM, W. Leptospirose genital bovina: um novo olhar para uma doença antiga. *Theriogenology*, v. 141, p. 41, 2020. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.09.011.
- LUCHESI, L. *et al.* Bovine genital leptospirosis: an update of this important reproductive disease. *Microorganisms*, v. 13, p. 1695, 2025. doi: 10.3390/microorganisms13071695.
- MUNOZ-ZANZI, C. *et al.* Uma revisão sistemática da literatura sobre surtos de leptospirose em todo o mundo, 1970–2012. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 44, 2020. doi: 10.26633/RPSP.2020.78.

NARDI, G. Perfil sorológico de anticorpos anti *Leptospira* spp. em búfalas (*Bubalus bubalis*) vacinadas com tipos de vacinas comerciais anti-leptospirose (Bacterina e Membrana externa) [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2005.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Núcleo de Estudos em Sistemas de Produção de Bovinos de Corte e Cadeia Produtiva. Carta conjuntural NESPro: bovinocultura de corte do RS, n. 14. Porto Alegre, 2024.

OLIVEIRA, F. *et al.* Fatores de risco para a leptospirose em fêmeas bovinas em idade reprodutiva no Estado da Bahia, Nordeste do Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, p. 398, 2010.

OLIVEIRA, G.D.M. *et al.* Leptospirosis by Sejroe strains leads to embryonic death (ED) in herds with reproductive disorders. *Theriogenology*, v. 174, p. 121, 2021. doi: 10.1016/j.theriogenology.2021.08.022.

PAIXÃO, A.P. *et al.* *Leptospira* spp. em bovinos leiteiros do estado do Maranhão, Brasil: frequência, fatores de risco e mapeamento de rebanhos reagentes. *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 83, 2016. doi: 10.1590/1808-1657001022014.

PICARDEAU, M. Virulência do agente zoonótico da leptospirose: ainda terra incógnita? *Nature Reviews Microbiology*, v. 15, p. 297, 2017. doi: 10.1038/nrmicro.2017.5.

PIMENTA, C.L.R.M. *et al.* Leptospirose bovina no Estado da Paraíba: prevalência e fatores de risco associados à ocorrência de propriedades positivas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 34, p. 332, 2014. doi: 10.1590/S0100-736X2014000400006.

SANTOS, C.F. *et al.* Economic burden of bovine leptospirosis. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 205, 105680, 2022.

SANTOS, G.C. *et al.* Epidemiologia da leptospirose em bovinos. *Archives of Veterinary Science*, v. 28, 2023.

SILVA, F.J. *et al.* Prevalência e fatores de risco de leptospirose bovina no Estado do Maranhão. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 32, p. 303, 2012. doi: 10.1590/S0100-736X2012000400006.

VASCONCELLOS, S.A. Rodent control efficiency in leptospirosis. *Acta Tropica*, v. 234, 106615, 2022.

VASCONCELOS, C.H. *et al.* Fatores ambientais e socioeconômicos relacionados à distribuição de casos de leptospirose no Estado de Pernambuco, Brasil, 2001-2009. *Cadernos de Saúde Coletiva*, v. 20, p. 49, 2012.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 3

CONTROLE ALTERNATIVO DE ECTOPARASITOS EM CAPRINOS E OVINOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THAYANNE THYSYSANNE DE SOUZA SOARES COSTA¹

YANDRA THAÍS ROCHA DA MOTA²

RYLLARE CRISTINA SILVA COSTA¹

ANDRESSA MARCELLY SILVESTRE PEREIRA¹

ÁLLEN JONNY SILVA CAVALCANTE³

ADRYELLY LORRANE BRAGA DA SILVA³

FELIPE LIMA SILVA³

RENATA CRISTINA BORGES DA SILVA MACEDO²

MAYRA GABRIELA PAIVA DE LIMA¹

ANA CARLA DIOGENES SUASSUNA BEZERRA⁴

1. Discente - Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ambiente Tecnologia e Sociedade da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).

2. Discente – Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA) da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).

3. Discente – Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).

4. Docente – Departamento de Biociências da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).

Palavras-chave

Biotecnologia; Parasitologia; Manejo Sanitário.

DOI

10.59290/4601265201

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A ovinocaprinocultura tem desempenhado um papel econômico fundamental no mundo e no Brasil, com destaque para a região Nordeste. Caprinos e ovinos são pequenos ruminantes que têm a capacidade de sobreviver em diferentes condições ambientais e tem se mostrado importantes para a indústria de carnes, laticínios e derivados (SILVA & SANTOS, 2020; WADE *et al.*, 2023).

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, o tamanho do rebanho de ovinos é de aproximadamente 21 milhões de cabeças registradas, sendo a Bahia um dos maiores produtores. O rebanho de caprinos corresponde a aproximadamente 12 milhões de cabeças, também sendo a Bahia o maior estado produtor. Entretanto, doenças ectoparasitárias podem causar grandes prejuízos econômicos e produtivos, como lesões epidérmicas, que comprometem a qualidade e reduz seu valor comercial (MUHAMMAD *et al.*, 2021).

Diversas espécies de ectoparasitos podem parasitar os caprinos e ovinos, incluindo carrapatos, ácaros, pulgas e piolhos, como *Psoroptes ovis*, *Damalinia (Bovicola) ovis*, *Damalinia (Bovicola) caprae*, entre outros. Esses parasitos causam irritação cutânea, lesões na pele, queda de pelos e comprometem o bem-estar animal (MCNAIR, 2015; BENELLI *et al.*, 2018; MUHAMMAD *et al.*, 2021).

Outrossim, os ectoparasitos podem causar queda na produção de leite e carne. Além de provocar perda de peso, o manejo inadequado dos animais contribui para o aumento do risco de infestações e favorece o desenvolvimento de doenças ectoparasitárias, agravando ainda mais o bem-estar animal e o desempenho produtivo (EMBRAPA, 2008).

Nesse contexto, uma das principais formas adotadas para o controle de parasitos é a utilização de compostos químicos que partem de compostos sintéticos que podem acabar sendo tóxicos e causando danos. Assim, compostos como hidrocarbonetos, clorados e organofosforados podem ser muito prejudiciais (PRELEZOV *et al.*, 2022).

Além disso, produtos químicos podem incluir piretroides, carbamatos e outros compostos, podendo desenvolver resistência (ADENUBIA *et al.*, 2018). Há também o problema da resistência parasitária, a qual ocorre quando um parasita apresenta tolerância a determinadas dosagens de um determinado componente (HEATH & LEVOT, 2015).

O objetivo deste estudo foi reunir informações a respeito de controles alternativos de ectoparasitos em caprinos e ovinos.

MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura científica, com o objetivo de analisar as evidências disponíveis sobre controle alternativo no combate a ectoparasitos de caprinos e ovinos. A revisão integrativa permitiu reunir estudos com diferentes delineamentos metodológicos, possibilitando uma compreensão mais ampla do tema.

A seguinte pergunta norteadora foi elaborada: Quais são as evidências disponíveis sobre a eficácia do controle alternativo no combate a ectoparasitos em caprinos e ovinos? A busca na literatura foi realizada entre junho e julho de 2025, nas bases de dados PubMed, *ScienceDirect* e Scopus, utilizando descritores consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os termos utilizados em inglês foram: *biological control*, *phytotherapy*, *ectoparasites*, *ticks*, *mites*, *lice*, *goats*, *sheep* e *small ruminant*. Como estratégia de busca, foram empregadas

combinações de operadores booleanos (*AND* e *OR*), conforme demonstrado (**Quadro 3.1**). A-

lém disso, foi considerado o recorte temporal dos últimos 10 anos (2015–2025).

Quadro 3.1 Descrição de busca com descritores, operadores booleanos (*AND* e *OR*) e trabalhos recuperados em cada base de dados utilizados na revisão

Base de dados	Descritores	Trabalhos recuperados
PubMed	("biological control" OR "phytotherapy") AND ("ectoparasites" OR "ticks" OR "mites" OR "lice") AND ("goats" OR "sheep" OR "small ruminants")	8
ScienceDirect	-	192
Scopus	-	19

Foram incluídos estudos experimentais e teóricos que abordassem métodos de controle alternativo relacionados a ectoparasitos em caprinos e ovinos. Dessa forma, foram excluídos os trabalhos que tratavam exclusivamente de outros métodos de controle, como os químicos ou que não abordassem nenhuma das espécies animais mencionadas.

O processo de levantamento dos estudos seguiu três etapas: remoção de duplicatas com o auxílio do *software Rayyan*, triagem de títulos e resumos e avaliação do texto na íntegra dos artigos selecionados previamente, de acordo com os critérios de elegibilidade.

Para a extração das informações necessárias para a revisão, foi utilizado um formulário padronizado em planilha eletrônica, contendo as seguintes informações: autor(a), espécie, método de controle, eficácia e tipo de estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos estudos analisados, 70% (7/10) apresentaram pelo menos um método de controle alternativo aos químicos direcionado a ovinos, enquanto 40% abordaram estratégias voltadas ao controle de ectoparasitos em caprinos. As espécies de parasitos identificadas nos estudos incluíram *Melophagus ovinus*, *Psoroptes ovis*, *Hyalomma anatolicum* (Acari: Ixodidae), *Haemaphysalis qinghaiensis* (em estágio de ninfa),

carrapatos em geral e *Ixodes ricinus*, larvas de dípteros como *Lucilia cuprina*, além de piolhos mastigadores das espécies *Damalinia (Bovicola) ovis* e *Damalinia (Bovicola) caprae*, e outros ectoparasitos não especificados.

Em relação à abordagem metodológica dos trabalhos, 30% (3/10) consistiram em estudos qualitativos e/ou quantitativos baseados na aplicação de questionários e entrevistas com produtores. Outros 30% (3/10) corresponderam a revisões de literatura, compilando dados secundários sobre alternativas de controle em ectoparasitos caprinos e/ou ovinos. Os estudos experimentais representaram 20% (2/10) da amostra, sendo experimentos do tipo *in vivo* (20%) e *in vitro* (20%) (**Quadro 3.2**).

Existe uma grande diversidade de controles alternativos ao químico convencional para ectoparasitos em pequenos ruminantes. Há evidências de abordagens utilizando agentes biológicos, imunológicos e fitoterápicos, mostrando o quanto essas alternativas são viáveis e essenciais para substitutos mais adequados. O controle biológico a partir de fungos entomopatogênicos como *Beauveria bassiana* mostra-se altamente eficaz no controle de *Melophagus ovinus* e alcançou altas taxas de eficácia (PUENTES *et al.*, 2021), enquanto em *Haemaphysalis qinghaiensis*, a combinação com *Metarhizium anisopliae* resultou em alta taxa de mortalidade de ninfas (REN *et al.*, 2016).

Quadro 3.2 Descrição dos trabalhos recuperados por espécie, método de controle, eficácia e tipo de estudo

Referência	Espécie	Método de controle	Eficácia	Tipo de estudo
PUENTES <i>et al.</i> (2021)	<i>Melophagus ovinus</i>	<i>Beauveria bassiana</i>	<i>Beauveria bassiana</i> apresenta 89,3% de eficácia no controle de <i>Melophagus ovinus</i> , com mortalidade de 90% nos grupos tratados aos 21 dias, em comparação com 5,9% no grupo controle ($p < 0,05$).	Experimental (<i>in vivo</i>)
MCNAIR (2015)	<i>Psoroptes ovis</i>	Vacinação, <i>Metarhizium anisopliae</i> e <i>Beauveria bassiana</i>	Podendo chegar a 100% de mortalidade em <i>P. ovis</i> adultos <i>in vitro</i> .	Revisão
IQBAL <i>et al.</i> (2016)	<i>Hyalomma anatolicum anatolicum</i>	Imunização ativa (vacinação)	Imunização ativa (vacinação) com antígeno cru extraído do “cone de cimento” da boca do carrapato, emulsificado em diferentes adjuvantes (Montanide ISA-50, Freund’s completo e incompleto, Alum), sendo eficaz.	Experimental (<i>in vivo</i>)
MKWA-NAZI <i>et al.</i> (2020)	<i>Amblyomma spp.</i> , <i>Rhipicephalus evertsi</i> e <i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	Plantas com uso fitoterápico: <i>Cissus quadrangularis</i> L. <i>Gomphocarpus physocarpus</i> E.Mey. <i>Maytenus acuminata</i> (L.f.) Loes. <i>Stapelia gigantea</i> N.E.Br. <i>Portulaca pilosa</i> L. (Injeções e splay)	Foi relatada eficácia comprovada.	Estudo observacional descritivo quantitativo
REN <i>et al.</i> (2016)	<i>Haemaphysalis qinghaiensis</i>	<i>Beauveria bassiana</i> e <i>Metarhizium anisopliae</i>	O estudo mostrou que a mortalidade das ninfas de <i>Haemaphysalis qinghaiensis</i> variou entre 52 e 100%. A mistura de <i>Beauveria bassiana</i> e <i>Metarhizium anisopliae</i> alcançou 96% de mortalidade.	Experimental (<i>in vitro</i>)
MUNEN-GWA <i>et al.</i> (2025)	Carrapato Geral	<i>Cassia abbreviata</i> foi a espécie vegetal mais citada. (<i>Euphorbia ingens</i> ; <i>Rothmannia mangan-jae</i>)	Os agricultores relatam eficácia percebida no controle de ectoparasitos.	Estudo quantitativo descritivo
BAMBA-RADENIYA <i>et al.</i> (2023)	Larvas de dípteros (<i>Lucilia cuprina</i>)	Vacinação como: Administração de extratos larvais obtidos de <i>Lucilia cuprina</i> . Controle Biológico: <i>Hymenoptera: Vespidae</i> ; <i>Octosporea muscaedomestica</i> ; <i>Bacillus thuringiensis</i> . Óleos Essenciais.	A eficácia pode chegar a 100%.	Revisão
BENELLI <i>et al.</i> (2018)	<i>Damalinea (Bovicola) ovis</i> <i>Damalinea (Bovicola) caprae</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i> (Bt).	A cepa <i>B. thuringiensis</i> var. <i>kurstaki</i> foi eficaz.	Revisão

BONNET <i>et al.</i> (2021)	Carrapato <i>Ri-cinus</i>	Crescimento Fúngico	O estudo não avalia a eficácia no controle de carrapatos vivos, mas caracteriza fungos que se desenvolvem naturalmente sobre carrapatos mortos, com potencial para futuras investigações.	Experimental (<i>in vitro</i>)
CHAA-CHOUAYA <i>et al.</i> (2022)	Endo-ectoparasito Gerais	<i>Eryngium ilicifolium</i> Lam., <i>Thapsia villosa</i> L. e <i>Chamaerops humilis</i> L., <i>Phoenix dactylifera</i> L., <i>Asparagus stipularis</i> Forssk. e <i>Carduus martinezii</i> Pau	Os agricultores relatam eficácia percebida.	Estudo qualitativo e quantitativo

Além disso, revisões como a de McNair (2015) demonstram o potencial de ambos os fungos em alcançar altas taxas de mortalidade em *Psoroptes ovis*, reforçando seu valor como alternativa sustentável ao uso de acaricidas sintéticos. Há também alternativas com uso de vacinação. Assim, o uso de vacinas também é apontado como estratégia inovadora, uma vez que a imunização ativa como os extratos extraídos do "cone de cimento" do carrapato *Hyalomma anatolicum* mostrou-se eficaz em testes (IQBAL *et al.*, 2016).

Nesse contexto, o estudo de Bambaradeniya *et al.* (2023) relata a eficácia da vacinação com extratos larvais de *Lucilia cuprina* como método de controle de larvas de dípteros. As abordagens fitoterápicas têm destaque na utilização de extratos vegetais. *Cassia abbreviata*, *Portulaca pilosa*, *Maytenus acuminata* e outras vêm sendo utilizadas por comunidades com eficácia notada (MKWANAZI *et al.*, 2020; CHAACHOUAYA *et al.*, 2022; MUNENGWA *et al.*, 2025). Essas práticas tradicionais apontam para um importante saber popular. Além disso, microrganismos como *Bacillus thuringiensis* também vêm sendo estudados no controle de piolhos mastigadores *Damalinia ovis* e *Damalinia caprae*, com eficácia demonstrada na cepa *B. thuringiensis* var. *kurstaki* (BENELLI *et al.*, 2018).

Esses resultados evidenciam o potencial do controle biológico na substituição de químicos que provocam resistência parasitária. Por fim, estudos como o de Bonnet *et al.* (2021) demonstram o potencial biotecnológico em alternativas de agentes fúngicos ainda pouco explorados, como os fungos que se desenvolvem naturalmente sobre carrapatos mortos. Com isso, esses achados indicam novos caminhos para alternativas de controle.

CONCLUSÃO

Portanto, a ovinocaprino cultura possui grande importância socioeconômica, sobretudo no nordeste brasileiro, mas enfrenta desafios causados por ectoparasitos, que afetam a produtividade e o bem-estar animal. O controle químico, embora convencional, pode causar danos ambientais e favorecer a resistência parasitária. Assim, esta revisão integrativa da literatura destacou alternativas promissoras, como o uso de fungos entomopatogênicos *Beauveria bassiana*, *Metarhizium anisopliae*, *Bacillus thuringiensis*, extratos vegetais e vacinas. Essas estratégias mostram-se eficazes e surgem como potenciais alternativas viáveis e sustentáveis, apontando para um manejo mais seguro e eficiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADENUBI, O.T. *et al.* Pesticidal plants as a possible alternative to synthetic acaricides in tick control: a systematic review and meta-analysis. *Industrial Crops And Products*, v. 123, p. 779, 2018. doi: 10.1016/j.indcrop.2018.06.075.
- BAMBARADENIYA, Y.T.B. *et al.* Traumatic sheep myiasis: a review of the current understanding. *Veterinary Parasitology*, v. 314, p. 109853, 2023. doi: 10.1016/j.vetpar.2022.109853.
- BENELLI, G. *et al.* Control of biting lice, Mallophaga: a review. *Acta Tropica*, v. 177, p. 211, 2018. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.05.031.
- BONNET, S.I. *et al.* Of fungi and ticks: morphological and molecular characterization of fungal contaminants of a laboratory-reared ixodes ricinus colony. *Ticks And Tick-Borne Diseases*, v. 12, 2021. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101732.
- CHAACHOUAY, N. *et al.* Ethnoveterinary medicinal plants for animal therapy in the Rif, North of Morocco. *South African Journal of Botany*, v. 147, p. 176, 2022. doi: 10.1016/j.sajb.2021.12.037.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Rebanho de ovinos (ovelhas e carneiros). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/ovino/br>. Acesso em: 24 jul. 2025.
- IQBAL, A. *et al.* Analysis of immune response in goats *Capra hircus* lehri against different doses of cement cone extract antigen taken from ticks (ixodidae) emulsified with different adjuvants. *Pakistan Journal of Zoology*, v. 28, p. 1179, 2016.
- MCAIR, C.M. Ectoparasites of medical and veterinary importance: drug resistance and the need for alternative control methods. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 67, p. 351, 2015. doi: 10.1111/jphpp.12368.
- MKWANAZI, M.V. *et al.* Utilisation of indigenous knowledge to control ticks in goats: a case of kwazulu-natal province, south africa. *Tropical Animal Health and Production*, v. 52, p. 1375, 2019. doi: 10.1007/s11250-019-02145-0.
- MUNENGWA, A. *et al.* Ethnoveterinary medicines used by smallholder farmers for treatment of goat ailments in Chikomba, Murewa, Gutu and Mwenezi districts of Zimbabwe: is there cultural consensus in use practices? *Journal of Ethnopharmacology*, v. 342, p. 119324, 2025. doi: 10.1016/j.jep.2025.119324.
- OLIVEIRA, E.L. Manejo sanitário de pequenos ruminantes. Sobral: Embrapa, 2008.
- PRELEZOV, P. *et al.* Tests on the efficacy of amitraz, ivermectin and eprinomectin for control of lice in goats. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, v. 25, p. 492, 2022. doi: 10.15547/bjvm.2358.
- PUENTES, A.H.V. *et al.* Efecto del hongo entomopatígeno *Beauveria bassiana* (balsamo) Vuillemin en el control de la oveja ked (*Melophagus ovinus*). *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, v. 32, p. 18362, 2021. doi: 10.15381/rivep.v32i2.18362.
- REN, Q. *et al.* Laboratory evaluation of *Beauveria bassiana* and *Metarhizium anisopliae* in the control of *Haemaphysalis qinghaiensis* in China. *Experimental and Applied Acarology*, v. 69, p. 233, 2016. doi: 10.1007/s10493-016-0033-6.
- SILVA, D.J.V. & SANTOS, B.A. Impacto de caprinos e ovinos sobre a comunidade de plantas regenerantes na caatinga. *Gaia Scientia*, v. 14, p. 127, 2020. doi: 10.22478/ufpb.1981-1268.2020v14n2.50597.
- WADE, C. *et al.* Small ruminant landscape distribution: a literature review. *Small Ruminant Research*, v. 223, p. 106966, 2023. doi: 10.1016/j.smallrumres.2023.106966.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 4

TUBERCULOSE: IMUNOPATOGENESE, COINFECCÕES E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

BÁRBARA RICO VIEIRA¹
RAQUEL GABAN¹
JÚLIA GOIS OLIVEIRA PROTA¹
ESTEFANIE LIMA GARCIA MARQUES¹
SARAH COELHO PEREIRA¹
NATHALIA DO CARMO TROVO¹
JÚLIA GALLARDO GOMES ALCIATI¹
GIOVANNA OBREGON MESTRINIER¹
RAIANE VITÓRIA VILELA SANTOS¹
CAROLINA RODRIGUES ANVERSA¹
PEDRO OKUMA SIMÃO¹
MARIANA OLIVEIRA LOPES¹
EMILY LLAMA DORTA¹
AMANDA BORGES DA SILVA¹
NAYRA ISAMARA MATIAS DE SOUZA QUINTELA¹

1. Discente - Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave

Tuberculose; Coinfecções; Diagnóstico e Tratamento.

DOI

10.59290/9495027525

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica e transmissível causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que acomete predominantemente os pulmões, embora possa afetar outros órgãos (DHEDA *et al.*, 2015). A transmissão ocorre por via aérea, por meio da inalação de gotículas expelidas na tosse, espirro ou fala de indivíduos infectados. Após a inalação, o bacilo pode permanecer em estado latente ou evoluir para doença ativa, a depender da resposta imune do hospedeiro (DHEDA *et al.*, 2015).

Apesar de conhecida desde a Antiguidade, a TB continua sendo um grave problema de saúde pública. Em 2022, a OMS registrou 10,6 milhões de novos casos e 1,3 milhão de mortes atribuídas à doença (ORGEUR *et al.*, 2024). Os sintomas mais comuns incluem tosse persistente, febre, sudorese noturna, perda de peso e fadiga. Fatores de risco como pobreza, desnutrição, HIV e imunossupressão aumentam a vulnerabilidade à infecção (MOHAMMADNABI *et al.*, 2024; DHEDA *et al.*, 2015).

O diagnóstico combina avaliação clínica, exames de imagem, cultura bacteriana e testes imunológicos. A doença pode se apresentar como tuberculose pulmonar, mais frequente, ou extrapulmonar, quando envolve outros órgãos (NATARAJAN *et al.*, 2020). Na prevenção, a terapia preventiva com isoniazida e rifampicina tem mostrado eficácia em reduzir a progressão da forma latente para a ativa. Já o tratamento da TB ativa ainda enfrenta desafios, com taxas de sucesso limitadas em muitos países (DHEDA *et al.*, 2015).

Diante desse contexto, o objetivo deste estudo é revisar os principais aspectos relacionados à tuberculose, abordando desde sua imunopatogênese até os fatores que influenciam sua evolução clínica. Além disso, pretende-se analisar o impacto das coinfeções, em especial pelo

HIV, que aumentam o risco de progressão da infecção latente para a forma ativa e dificultam o tratamento. Por fim, busca-se discutir os avanços terapêuticos mais recentes, tanto em estratégias preventivas quanto no manejo da doença ativa, destacando as perspectivas atuais e os desafios ainda existentes para o controle e a possível eliminação da tuberculose em escala global.

MÉTODO

Foi conduzida uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo e descritivo, com o objetivo central de investigar os mecanismos imunopatogênicos da tuberculose, identificar as coinfeções mais relevantes e discutir as perspectivas atuais e futuras no campo terapêutico. O levantamento dos estudos foi realizado em bases de dados nacionais e internacionais, incluindo PubMed, PubMed Central, SciELO e LILACS, privilegiando publicações científicas relacionadas ao tema.

Para a busca, utilizaram-se descritores em português e inglês, tais como: "tuberculose"/"*tuberculosis*", "imunopatogênese"/"*immunopathogenesis*", "coinfeções"/"*coinfections*", "tratamento"/"*treatment*" e "novas terapias"/"*new therapies*". Esses termos foram combinados por meio de operadores booleanos (*AND* e *OR*), de forma a ampliar a sensibilidade da pesquisa e, simultaneamente, filtrar resultados mais pertinentes.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, além de capítulos de livros acadêmicos publicados em período recente, que abordassem diretamente a temática proposta. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos indisponíveis em texto completo e publicações que não apresentassem relevância para os eixos centrais desta revisão.

Os materiais elegíveis foram lidos integralmente e analisados de forma crítica, buscando-se extrair informações sobre a resposta imunológica ao *Mycobacterium tuberculosis*, as principais coinfeções associadas (como HIV, hepatites e outras doenças infecciosas) e as estratégias terapêuticas emergentes. A partir dessa análise, procedeu-se à sistematização dos achados, possibilitando a discussão de avanços, limitações e lacunas de conhecimento.

Por tratar-se de uma revisão de literatura baseada em fontes disponíveis em domínio público e científico, a pesquisa não envolveu contato direto com seres humanos ou coleta de dados primários, sendo, portanto, dispensada de apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme previsto na Resolução CNS nº 510/2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia e autoimunidade

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* ocorre de pessoa para pessoa principalmente por meio de gotículas eliminadas pelo nariz ou boca. Após a exposição, o bacilo estabelece uma complexa interação com o hospedeiro, desencadeando uma resposta imune multifacetada. Os macrófagos alveolares são a primeira linha de defesa, realizando fagocitose, reconhecimento do patógeno e liberação de citocinas pró-inflamatórias (ALVES *et al.*, 2022).

A imunidade contra o *M. tuberculosis* envolve a formação de granulomas, que limitam a disseminação do bacilo, embora nem sempre promovam esterilização completa. Macrófagos M1 reconhecem o bacilo por meio de receptores de reconhecimento padrão (PRRs) e *toll-like receptors* (TLRs), ativando vias de sinalização que induzem citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio. No entanto, o *M. tuberculosis* possui mecanismos de evasão, como

resistência ao H₂O₂, bloqueio da maturação fagolisossomal e manipulação da morte celular, permitindo sua persistência intracelular (SANTANA, 2010; CHAI *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2017).

A imunidade adaptativa é mediada principalmente por linfócitos T. Células CD4⁺ Th1 produzem IFN- γ e TNF- α , essenciais para ativar macrófagos e manter o granuloma, enquanto Th17 contribui para recrutamento de neutrófilos e amplificação da resposta inflamatória. Linfócitos CD8⁺ exercem funções citotóxicas complementares. Citocinas como IFN- γ , TNF- α e IL-12 são cruciais na regulação da resposta imune, e alterações nesses níveis são observadas em formas ativas da doença (KRIVOSOVÁ *et al.*, 2024; VATS *et al.*, 2024).

O *M. tuberculosis* também interfere na função de células dendríticas e induz produção de IL-10, criando um ambiente anti-inflamatório que favorece sua sobrevivência. A evasão imunológica combinada permite a manutenção da latência ou a progressão para doença ativa (CHANDRA *et al.*, 2022; DABLA *et al.*, 2022).

As coinfeções modificam a apresentação clínica da tuberculose. Em pacientes com HIV, há maior ocorrência de formas extrapulmonares e disseminadas, devido à depleção de linfócitos CD4⁺ e comprometimento do granuloma (LAWN & ZUMLA, 2011; WHO, 2023). Diabetes mellitus aumenta a gravidade clínica, com formas cavitárias, maior carga bacilar e risco de recidiva (JEON & MURRAY, 2008; RESTREPO, 2016). Hepatites virais e helmintíases crônicas também modulam a resposta imune, podendo mascarar sintomas ou favorecer formas atípicas da doença (ELIAS *et al.*, 2005; SCHIFF & HERRON, 2015).

Portanto, a coinfeção não apenas aumenta o risco de progressão da TB latente para ativa, como também altera seu quadro clínico, tornando o diagnóstico mais desafiador.

Coinfecções e modulação da resposta imune

A coinfecção entre HIV e tuberculose (TB) representa um dos maiores desafios de saúde pública global, configurando uma interação sinérgica entre os dois patógenos. O HIV compromete a imunidade celular, principalmente pela depleção de linfócitos CD4+, fundamentais no controle do *Mycobacterium tuberculosis*. Essa imunossupressão favorece a reativação da infecção latente e acelera a progressão para formas graves de TB ativa (LAWN & ZUMLA, 2011). Além disso, a TB potencializa a replicação do HIV por meio da ativação imunológica crônica e do aumento da expressão de receptores celulares, contribuindo para piora do prognóstico clínico. Pessoas vivendo com HIV apresentam risco até 20 vezes maior de desenvolver tuberculose ativa em comparação à população geral (WHO, 2023).

A coinfecção também modifica as manifestações clínicas da TB, frequentemente com formas extrapulmonares ou disseminadas, como tuberculose ganglionar e meníngea, dificultando o diagnóstico. A resposta terapêutica é impactada pela associação entre fármacos antirretrovirais e tuberculostáticos, que aumenta o risco de interações medicamentosas e toxicidade. Nesse contexto, a integração entre programas de controle do HIV e da tuberculose é essencial para reduzir a morbimortalidade e melhorar o prognóstico dos pacientes.

O diabetes mellitus (DM) é um fator de risco independente para o desenvolvimento de tuberculose, aumentando em até três vezes a probabilidade de adoecimento. O mecanismo envolve alterações na imunidade inata e adaptativa, como prejuízo na fagocitose e estresse oxidativo dos macrófagos, além de disfunções na resposta de linfócitos T e produção reduzida de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ (JEON & MURRAY, 2008; RESTREPO, 2016).

A hiperglicemia crônica favorece a replicação do bacilo, aumenta a carga bacilar e está associada a formas mais cavitárias da doença, maior transmissibilidade e risco de recidiva. Pacientes diabéticos apresentam tempo prolongado para conversão da baciloscopia, menor taxa de cura e maior risco de falha terapêutica ou resistência medicamentosa. Por isso, a integração do manejo clínico do DM com programas de controle da TB é fundamental, sobretudo em países de alta carga da doença.

Outras coinfecções também influenciam o curso clínico da tuberculose. As hepatites virais, principalmente B e C, aumentam o risco de hepatotoxicidade durante o tratamento antituberculose, exigindo monitoramento rigoroso das enzimas hepáticas e ajustes terapêuticos quando necessário (SCHIFF & HERRON, 2015).

As helmintíases crônicas promovem um desvio imunológico do tipo Th2, com aumento de IL-4 e IL-10, antagonizando a resposta Th1 essencial para o controle do *M. tuberculosis*. Esse desvio aumenta a suscetibilidade à infecção ativa e pode reduzir a eficácia da vacina BCG (ELIAS *et al.*, 2005).

Portanto, as coinfecções atuam como moduladores críticos da resposta imunológica na tuberculose, influenciando tanto a apresentação clínica quanto o prognóstico. O reconhecimento e o manejo integrado dessas condições são essenciais para otimizar o tratamento e reduzir a carga global da doença.

Manifestações clínicas

A tuberculose é uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria de multiplicação lenta que inicia sintomas tardiamente (SIQUEIRA, 2012). Os sinais clínicos da tuberculose pulmonar (TB) dividem-se em TB primária e TB de reativação.

Na TB primária, os sintomas incluem febre, dor torácica e, mais raramente, fadiga, tosse, artralgia e faringite. A tosse persistente por pelo menos duas semanas, associada a emagrecimento rápido, febre baixa, sudorese noturna e anorexia, é comum (CANTALICE FILHO, 2007). Em casos avançados, podem ocorrer hemoptise, dispneia discreta, candidose oral e manifestações associadas ao HIV (SIQUEIRA, 2012).

A reativação da TB ocorre quando focos previamente dormentes se ativam, gerando sintomas insidiosos como tosse, perda de peso, dispneia, hemoptise e dor torácica. A tosse pode ser inicial leve ou ausente e se torna contínua conforme a progressão da doença. A febre, geralmente baixa no início, intensifica-se à tarde e à noite, sendo acompanhada de sudorese noturna (CANTALICE FILHO, 2007).

A tuberculose extrapulmonar atinge diversos órgãos, sendo mais comuns as formas pleural, ganglionar, osteoarticular, genitourinária, intestinal, peritoneal, pericárdica, do sistema nervoso central, ocular e cutânea (LOPES *et al.*, 2006). A tuberculose pleural é a mais frequente, podendo resultar de disseminação hematogênica ou reação de hipersensibilidade, apresentando dor pleurítica, febre, tosse inconstante, astenia, anorexia e dispneia (CAPONE *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2006).

A tuberculose ganglionar acomete principalmente linfonodos cervicais e é mais comum em pacientes HIV positivos, com febre, emagrecimento e aumento progressivo dos linfonodos (CAPONE *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2006). A forma pericárdica, decorrente da propagação por contiguidade, apresenta dispneia como sintoma principal (LOPES *et al.*, 2006).

A tuberculose genitourinária manifesta-se no aparelho urinário com disúria, polaciúria, piúria e, raramente, hematúria. No aparelho genital

masculino, envolve próstata, vesículas seminais, epidídimo e testículos, com aumento prostático, massa escrotal e oligospermia. Na mulher, acomete preferencialmente as trompas uterinas, podendo se disseminar para endométrio, ovários e vagina, causando dor pélvica, amenorreia e metrorragia (LOPES *et al.*, 2006).

Formas raras incluem: acometimento do peritônio e tubo digestivo (via hematogênica ou reativação de foco intestinal), resultando em dor abdominal, febre, diarreia, constipação, perda de peso e até obstrução, hemorragia, perfuração e fístulas (LOPES *et al.*, 2006).

Aspectos diagnósticos

A tuberculose é uma doença de transmissão aérea causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A disseminação ocorre pela inalação de partículas liberadas por pessoas infectadas durante tosse, fala ou espirros (GOLETTI *et al.*, 2022). O diagnóstico da TB ativa envolve abordagens laboratoriais, imunológicas e radiológicas, que devem ser integradas conforme o contexto clínico. Entre as técnicas mais utilizadas estão a microscopia direta, a cultura e os testes de amplificação de ácidos nucleicos, como PCR e GeneXpert (SUÁREZ *et al.*, 2019).

A microscopia direta é realizada a partir de amostras de escarro ou secreção brônquica coletadas em três dias consecutivos, visando identificar bacilos álcool-ácido resistentes. Embora rápida e acessível, apresenta sensibilidade variável e não diferencia *M. tuberculosis* de micobactérias não tuberculosas. A cultura de *M. tuberculosis* continua sendo o padrão-ouro, podendo ser realizada em meios sólidos ou sistemas automatizados. O crescimento em meios sólidos pode levar até oito semanas, enquanto sistemas automatizados fornecem resultados mais rápidos. Além de confirmar o diagnóstico,

a cultura permite testes de suscetibilidade a fármacos, essenciais para tuberculose resistente (SUÁREZ *et al.*, 2019).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos, como a PCR, multiplicam sequências específicas de DNA, possibilitando a detecção precoce da doença com alta sensibilidade e especificidade. O GeneXpert aplica amplificação de ácidos nucleicos para identificar *M. tuberculosis* em diversas amostras clínicas, incluindo fluidos pleural, peritoneal, cefalorraquidiano, pericárdico e sinovial, sendo especialmente útil em tuberculose extrapulmonar. Além disso, detecta mutações no gene *rpoB* associadas à resistência à rifampicina, fornecendo resultados em cerca de duas horas (KOHLI *et al.*, 2018; NATARAJAN *et al.*, 2020).

O diagnóstico imunológico, por sua vez, avalia indiretamente a presença do bacilo em estágios de baixa replicação. Destacam-se o teste tuberculínico (TST) e os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRAs). O TST consiste na aplicação intradérmica de um derivado proteico purificado, com leitura entre 48 e 72 horas. Os IGRAs detectam interferon-gama liberado em resposta a antígenos específicos do *M. tuberculosis*. Apesar de úteis, os métodos não diferenciam infecção latente de doença ativa e possuem limitada capacidade de prever progressão (KONTSEVAYA *et al.*, 2024).

Desafios diagnósticos

Apesar dos avanços recentes, o diagnóstico da tuberculose ainda enfrenta obstáculos importantes. Barreiras geográficas e desigualdades regionais dificultam a detecção precoce (USP, 2009), enquanto muitas unidades de atenção primária apresentam baixa busca ativa de casos e monitoramento de contatos. Além disso, a falta de conhecimento da população sobre a doença contribui para atrasos na procura por atendimento médico. A confirmação da tuberculose

multirresistente, embora disponível no sistema público brasileiro por meio de baciloscopia, cultura, testes de sensibilidade e testes moleculares rápidos como o Xpert MTB/RIF (introduzido em 2014), ainda demora, retardando o início do tratamento adequado.

Em âmbito global, a tuberculose permanece como a doença infecciosa com maior mortalidade, superando HIV e malária, que já se beneficiaram de avanços terapêuticos e diagnósticos. Novas tecnologias, como o Xpert Ultra e o GeneXpert Omni, representam progresso, mas ainda é necessário investir em pesquisa de biomarcadores para diagnóstico, otimizar o uso dos testes já disponíveis pelos programas nacionais de TB e fortalecer os sistemas de saúde em países de alta carga da doença.

Portanto, o enfrentamento da tuberculose exige não apenas inovação tecnológica, mas também a melhoria da rede de serviços e a incorporação efetiva dos métodos diagnósticos.

Métodos terapêuticos

O tratamento padrão da tuberculose é baseado na associação de quatro medicamentos de primeira linha - rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE) e é dividido em duas fases. Na fase intensiva, de dois meses, todos os fármacos são administrados concomitantemente para reduzir rapidamente a carga bacilar e prevenir resistência. Na fase de manutenção, de quatro meses, utilizam-se rifampicina e isoniazida para eliminar bacilos persistentes e reduzir o risco de recaída. O regime completo dura, em média, seis meses, podendo se estender em casos de meningite ou TB osteoarticular (WHO, 2008).

A tuberculose resistente representa um desafio maior. A MDR-TB, resistente à rifampicina e isoniazida, exige tratamento com pelo menos quatro drogas de segunda linha, incluindo um agente injetável, por 18 a 24 meses,

com taxas de sucesso inferiores às do tratamento padrão (WHO, 2008). A XDR-TB, resistente ainda a fluoroquinolonas e fármacos injetáveis, demanda esquemas individualizados e uso de medicamentos mais recentes, como bedaquilina e delamanida (WHO, 2008).

Novas drogas e estratégias têm ampliado as opções terapêuticas. Entre os fármacos já incorporados estão bedaquilina, delamanida e pretomanida. Inibidores de DprE1 (OPC-167832, BTZ-043, PBTZ-169), inibidores da cadeia respiratória (telacebec) e derivados da bedaquilina (TBAJ-876, TBAJ-587) estão em estudos clínicos. Oxazolidinonas de nova geração, como sutezolid e delpazolid, buscam menor toxicidade.

Estratégias imunoterapêuticas incluem reposicionamento de drogas (metformina, estatinas, vitamina D), modulação de autofagia/metabolismo e imunoterapias específicas, como IFN- γ e inibidores de *checkpoints*, ainda experimentais. Vacinas em desenvolvimento incluem M72/AS01E, VPM1002, MTBVAC e plataformas inovadoras como subunidades e vacinas mRNA.

Os desafios persistem: necessidade de ensaios randomizados combinando drogas e HDTs, desenvolvimento de biomarcadores para identificar subgrupos beneficiados e avaliação da segurança de imunomodulação intensa. A integração dessas abordagens visa reduzir a duração dos esquemas, melhorar os desfechos em formas resistentes e diminuir sequelas.

CONCLUSÃO

A tuberculose continua sendo uma das principais doenças infecciosas do mundo, desafiando sistemas de saúde mesmo diante de avanços diagnósticos e terapêuticos. O *Mycobacterium tuberculosis* apresenta notável capacidade de persistir no hospedeiro, modulando a resposta

imunológica e explorando mecanismos de evasão que favorecem tanto a latência quanto a doença ativa. O equilíbrio entre defesa imune e dano tecidual permanece um ponto crítico na compreensão da imunopatogênese da doença.

As coinfeções, especialmente com HIV e diabetes mellitus, aumentam a gravidade clínica e complicam o manejo terapêutico, evidenciando a necessidade de estratégias integradas. Outras condições, como hepatites virais e helmintíases, também influenciam a resposta imunológica e o curso clínico da tuberculose.

Do ponto de vista diagnóstico, métodos clássicos como baciloscopia e cultura permanecem centrais, enquanto testes moleculares, como o GeneXpert, trouxeram avanços significativos na detecção precoce e identificação de resistência. Ainda assim, limitações de acesso, desigualdades regionais e a lentidão na confirmação de tuberculose resistente representam importantes desafios.

No campo terapêutico, os esquemas padrão baseados na associação RIPE continuam como base do tratamento, mas a emergência de formas resistentes (MDR-TB e XDR-TB) reforça a necessidade de inovação. Novos fármacos, como bedaquilina, delamanida e pretomanida, aliados a estratégias imunoterapêuticas e vacinas em desenvolvimento, apontam para perspectivas promissoras na melhora dos desfechos clínicos e na redução da carga global da doença.

Conclui-se que o enfrentamento da tuberculose exige um esforço contínuo que integre diagnóstico precoce, terapias inovadoras, manejo de coinfeções e fortalecimento dos sistemas de saúde. O futuro aponta para uma medicina de precisão, capaz de individualizar estratégias de prevenção e tratamento, aproximando a comunidade científica da meta de eliminação global proposta pela Organização Mundial da Saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMADI, M.A. *et al.* Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *American Journal of Gastroenterology*, v. 104, p. 1003, 2009. doi: 10.1038/ajg.2008.162.
- ALVES, A.C.F.P.B. *et al.* Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 6, p. 239, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- CANTALICE FILHO, C. Aspectos clínicos da tuberculose pulmonar em idosos atendidos em Hospital Universitário do Rio de Janeiro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, 2007. doi: 10.1590/S1806-37132007000600014.
- CAVALCANTI, Y.V.N. *et al.* Role of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 16, e729, 2012. doi: 10.1155/2012/745483.
- CHAI, Q. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*: an adaptable pathogen associated with multiple human diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 10, 2020. doi: 10.3389/fcimb.2018.00158.
- CHANDRA, P. *et al.* Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology*, v. 20, p. 750, 2022. doi: 10.1038/s41579-022-00763-4.
- DABLA, A. *et al.* Mycolic acids engage TREM2 receptor to modulate macrophage responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.1128/mbio.01456-22.
- DHEDA, K. *et al.* Tuberculosis. *Lancet*, v. 287, p. 1211, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
- DONOGHUE, H.D. & HOLTON, J. Intestinal tuberculosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 22, p. 490, 2009. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283306712.
- FONTANILLA, J.M. *et al.* Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 53, p. 555, 2011. doi: 10.1093/cid/cir454.
- GARG, R.K. & SOMVANSHI, D.S. Spinal tuberculosis: a review. *Journal of Spinal Cord Medicine*, v. 34, p. 440, 2011. doi: 10.1179/2045772311Y.0000000023.
- GOLDBERG, M.F. *et al.* Evasion of innate and adaptive immunity by *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology Spectrum*, v. 2, 2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0005-2013.
- GOLETTI, D. *et al.* [Informações do artigo usado para imunopatogênese]. 2022.
- GOYAL, G. *et al.* Ileocaecal tuberculosis: a diagnostic dilemma revisited. *BMJ Case Reports*, v. 12, e227104, 2019.
- HOWARD, N.C. & KHADER, S.A. Immunometabolism during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Trends in Microbiology*, v. 28, p. 832, 2020. doi: 10.1016/j.tim.2020.04.010.
- HUDDART, S. *et al.* TB DX: challenges and solutions. *Journal of Health Specialties*, v. 4, p. 235, 2016.
- KOHLI, M. *et al.* Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 8, 2018. doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub2.
- KORBEL, D.S. *et al.* Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. *Microbes and Infection*, v. 10, p. 995, 2008.
- KONTSEVAYA, I. *et al.* Update on the diagnosis of tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 30, p. 1115, 2024. doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.014.
- LIU, C.H. *et al.* Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cellular & Molecular Immunology*, v. 14, p. 963, 2017. doi: 10.1038/cmi.2017.88.
- NATARAJAN, A. *et al.* A systematic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, v. 67, p. 295, 2020. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005.
- MOHAMMADNABI, N. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*: o mecanismo de patogenicidade, respostas imunológicas e desafios diagnósticos. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 38, e25122, 2024. doi: 10.1002/jcla.25122.
- ORGEUR, M. *et al.* Evolution and emergence of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 48, 2024. doi: 10.1093/femsre/fuae006.
- RAHMAN, F. *et al.* Characterizing the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Frontiers in Immunology*, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1437901.
- SIQUEIRA, H.R. Enfoque clínico da tuberculose pulmonar. *Pulmão RJ*, v. 21, p. 15, 2012.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 5

O PAPEL DO DESEQUILÍBRIO IMUNOLÓGICO NA PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO POR *TRICHOMONAS VAGINALIS*

VANDERLENE OLIVEIRA RODRIGUES¹
ANA CLARA COELHO DA COSTA¹
ANTÔNIO KLEITON DE SOUSA²
RAFAEL DA SILVA PRUDÊNCIO²
DANYELA MARIA LEAL ROCHA¹
IVÃ SALES MAGALHÃES¹
THEREZA FERNANDA CONCEIÇÃO DE SOUSA³
GABRIEL DA CRUZ SANTOS³
ADÃO SANTIAGO DE SOUSA OLIVEIRA³
LARA DA CUNHA MUNIZ³
NYCOLE MARIA RAMOS MELO⁴
FRANCISCO EDUARDO CANUTO MARTINS¹
ALICIA MARIA ROCHA LEAL⁴
EMERSON BRUNO CASTRO MESQUITA²
ANDRÉ LUIZ DOS REIS BARBOSA⁵

1. Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
2. Mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
3. Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
4. Graduanda em Fisioterapia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
5. Docente do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

Palavras-chave

Imunidade; Processo Inflamatório; Tricomoniase

DOI

10.59290/0051294419

EDITORIA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O *Trichomonas vaginalis* consiste em um protozoário mitocondrial extracelular obrigatório que se adere ao revestimento epitelial do trato urogenital humano, assumindo uma forma ameboide e ocasionando a tricomoníase, infecção sexualmente transmissível não viral mais comum (FIGUEIROA-ANGULO *et al.*, 2012). Devido aos mecanismos de evasão à resposta imune, como fagocitose de leucócitos e secreção de proteases para degradação de citocinas e anticorpos, a maioria das infecções por *T. vaginalis* tende a ser assintomática, principalmente quando acomete o sexo masculino, entretanto, em alguns casos podem ocorrer manifestações locais (vaginite, cervicite, uretrite, prostatite e disúria) podendo levar a quadros mais severos como a infertilidade e a predisposição à infecção por HIV (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Este protozoário possui quatro flagelos na porção anterior de sua estrutura e um flagelo incorporado à membrana ondulante, os quais conferem motilidade, e dispõe de organelas denominadas hidrogenossomos, as quais são responsáveis pela síntese energética, e apresenta tamanho e formas variáveis, podendo ser visto em forma de pêra ou em formato ameboide, quando aderido à superfície epitelial. Além disso, um formato imóvel, arredondado e com internalização dos flagelos (pseudocisto) tem sido associado a um mecanismo de resistência a condições de crescimento desfavoráveis (MIELCZAREK *et al.*, 2016).

Para o estabelecimento da infecção, é necessário que ocorra a degradação da mucosa para permitir a aderência e a fusão da membrana do parasito às células do epitélio vaginal. Nesse processo, o protozoário deixa a morfologia piriforme e assume a conformação ameboide, promovendo o aumento da secreção de adesinas

e a liberação de moléculas que atraem mais parasitas para o local já infectado (RYAN *et al.*, 2022; FIGUEIROA-ANGULO *et al.*, 2012). Essa mudança de morfologia associa-se ao rearranjo das proteínas presentes no citoesqueleto do *T. vaginalis* bem como ao aumento da expressão de genes que codificam essas proteínas (MIELCZAREK *et al.*, 2016).

A infecção por *T. vaginalis* promove a ativação da resposta imune do hospedeiro e essa interação desencadeia uma série de fatores que podem alterar o processo infeccioso. A ligação do parasito com as células ectocervicais ocorre devido à presença de cadeias poli-LacNAc/LNB na estrutura de lipofosfoglicano do *T. vaginalis* (TvLPG) e, em resposta a essa estrutura, as células epiteliais urogenitais induzem a produção de IL-8, citocina pró-inflamatória associada à migração de neutrófilos; bem como de proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-3 α , a qual é responsável por atrair células imunes e atuar na maturação de células dendríticas. Ademais, o recrutamento de neutrófilos é um dos principais fatores responsáveis pela inflamação decorrente da tricomoníase, uma vez que essas células são as mais abundantes no local infectado, tanto por serem as primeiras a serem recrutadas pela ação imune, quanto pela capacidade do *T. vaginalis* produzir leucotrieno-B4 (LTB4), que consiste em um fator que promove extravasamento de neutrófilos (GALEGO & TASCA, 2023; BHAKTA *et al.*, 2020).

Com isso, este trabalho tem como objetivo geral investigar o papel do desequilíbrio imunológico na persistência da infecção por *Trichomonas vaginalis*, buscando compreender os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na resposta do hospedeiro frente ao parasita. Além disso, pretende-se analisar como essas alterações imunológicas podem contribuir para a manutenção do processo infeccioso, favorecer complicações associadas à tricomoníase e,

ventualmente, indicar potenciais alvos terapêuticos e estratégias de intervenção que possam reduzir os impactos dessa infecção sobre a saúde pública.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de reunir e sintetizar evidências científicas sobre os mecanismos biológicos relacionados à tricomoníase e suas possíveis implicações imunológicas. A busca foi conduzida nas bases PubMed, *Web of Science* e Embase, reconhecidas pela abrangência e relevância em ciências biomédicas. A questão de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICO, adotando-se os descritores *Trichomonas*, *Infections* e *Immunity*, combinados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram incluídos estudos que contribuíssem para a compreensão das interações do parasita com o sistema imune, bem como aqueles que abordassem potenciais intervenções no contexto do desequilíbrio imunológico. Foram identificadas 174 publicações, das quais, após a exclusão de duplicatas e de artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, 22 foram consideradas elegíveis e analisadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos evidencia que a persistência da tricomoníase não pode ser compreendida apenas como resultado da presença do protozoário *T. vaginalis*, mas como consequência de uma complexa interação entre fatores do hospedeiro, do parasita e do microambiente genital. Nesse contexto, o desequilíbrio imunológico desempenha papel central, atuando de maneira paradoxal: ao mesmo tempo em que promove mecanismos protetores essenciais para contenção inicial da infecção, gera um estado

inflamatório exacerbado que favorece tanto o dano tecidual quanto a evasão do parasita (KOSCHANOWSKY *et al.*, 2025).

Do ponto de vista da imunidade inata, macrófagos e neutrófilos são as primeiras células a responderem à presença do protozoário. A ativação de receptores de reconhecimento padrão, como TLR2, TLR4 e TLR5, desencadeia cascatas de sinalização clássicas, entre elas p38, ERK e NF- κ B, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ e IL-1 β . Esse perfil é consistente com o observado em outras infecções parasitárias e bacterianas, indicando que o hospedeiro reconhece o protozoário como um patógeno típico. Contudo, a intensidade dessa resposta pode ser deletéria: o excesso de mediadores inflamatórios prejudica a integridade do epitélio genital, facilita a entrada de outros patógenos, incluindo o HIV, e estabelece um ambiente inflamatório persistente que beneficia a permanência do próprio *T. vaginalis* (GALEGO & TASCA, 2023).

Huang *et al.* (2025) demonstraram que as vesículas extracelulares (EVs) de *T. vaginalis* desempenham papel crucial na modulação da resposta imunológica do hospedeiro. Essas EVs induzem a superexpressão do receptor TLR3, ativando a via de sinalização NF- κ B/NLRP3 em macrófagos THP-1 e promovendo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-8, CXCL1 e MIP-1 β . A internalização dessas vesículas pelas células do hospedeiro, confirmada por imunofluorescência e microscopia eletrônica de transmissão, evidencia um mecanismo de comunicação parasita-hospedeiro que contribui para a persistência da infecção ao modular localmente a resposta imunológica.

Paralelamente, os neutrófilos exercem funções adicionais além da fagocitose, como a formação de armadilhas extracelulares (NETs), capazes de conter a replicação do protozoário. No

entanto, a eficácia dessa defesa depende da ativação adequada de TLR4, de modo que falhas nesta via, seja por predisposição genética ou por imunomodulação local, comprometem a capacidade protetora das NETs, permitindo maior crescimento e persistência do parasita. Esse contexto evidencia como mecanismos imunes inatos, quando modulados ou ineficientes, favorecem a manutenção de *T. vaginalis* no hospedeiro, situação análoga àquela observada em infecções bacterianas crônicas, nas quais falhas na formação ou manutenção das NETs contribuem para a persistência do agente infeccioso (BHAKTA *et al.*, 2020; RAMÍREZ-LEDESMÁ *et al.*, 2022).

Segundo o estudo de Esfanjani *et al.* (2023), o epitélio mucoso, frequentemente negligenciado em análises clássicas, assume posição estratégica na tricomoníase. A ativação de TLR5 e IRAK1 no epitélio é responsável pelo início da cascata inflamatória e pela sinalização para recrutamento de células efectoras. Quando essa resposta é adequada, a infecção tende a ser autolimitada. Entretanto, em hospedeiros com epitélio fragilizado, seja por disbiose, coinfeções ou fatores hormonais, há uma resposta insuficiente, caracterizada por baixa produção de quimiocinas e citocinas. Isso permite a colonização persistente pelo protozoário, ilustrando como pequenas alterações no microambiente podem alterar drasticamente o curso da doença.

Riestra *et al.* (2019) destacaram que ativação do inflamassoma NLRP3 em macrófagos promove a produção de IL-1 β e a morte celular inflamatória (piroptose). Esse mecanismo, em tese, deveria sinalizar perigo e potencializar a eliminação do agente. Contudo, sua ativação desregulada pode provocar inflamação exacerbada, promovendo microlesões que facilitam a migração do parasita para nichos menos acessíveis ao sistema imune. Essa dualidade, na qual

a resposta protetora se torna fator de risco, é um ponto crítico para a persistência da infecção.

A influência da microbiota vaginal na patogênese da tricomoníase emerge como aspecto fundamental. Em condições de disbiose, o predomínio de lactobacilos contribui para a manutenção de um ambiente ácido e protetor. Outros estudos recentes observaram que em contextos de disbiose, como na vaginose bacteriana, há redução dos lactobacilos e aumento de espécies como *Sneathia spp* (CAMARGO *et al.*, 2025; CHIU *et al.*, 2025). Essa alteração não apenas favorece a adesão e invasividade do *T. vaginalis*, mas também modula negativamente a resposta imune, reduzindo a eficácia do reconhecimento e da eliminação do parasita (MOLGORA *et al.*, 2023). Além disso, a associação do protozoário com bactérias patogênicas aumenta a permeabilidade epitelial e intensifica a inflamação, criando um ciclo vicioso de dano tecidual, inflamação crônica e persistência parasitária (MENEZES *et al.*, 2024).

Galego e Tasca (2023) demonstraram que a imunidade mediada por galectina pode ser desregulada e explorada por sinergismo virais-protozoários-bacterianos, exacerbando complicações inflamatórias de disbiose e infecções sexualmente transmissíveis, como, por exemplo, a *T. vaginalis*. Young *et al.* (2025) ressaltaram que a ativação exacerbada de macrófagos e células dendríticas favorece um ambiente pró-inflamatório sustentado, contribuindo para a persistência do parasita e dificultando a resolução da infecção. Observou-se também que a produção desregulada de citocinas, especialmente IL-8, TNF- α e IL-1 β , pode intensificar a migração de neutrófilos e promover um ciclo inflamatório crônico. Em contrapartida, alguns trabalhos destacaram que a resposta imune adaptativa, mediada por linfócitos T, mostra-se insuficiente para eliminar completamente o protozoário, o

que reforça o papel central do desequilíbrio imunológico na manutenção da infecção

Do ponto de vista adaptativo, *T. vaginalis* apresenta estratégias notáveis de evasão imune. A formação de pseudócitos representa uma forma de latência morfológica, na qual o protozoário reduz sua visibilidade imunológica, prolongando sua permanência em tecidos do hospedeiro (SHIRATORI *et al.*, 2023). Além disso, a secreção de moléculas miméticas, como o homólogo da MIF, e a liberação de vesículas extracelulares capazes de modular a resposta de TLRs e NF- κ B demonstram a sofisticação do parasita em manipular a imunidade local. Essas estratégias lembram mecanismos empregados por protozoários mais estudados, como *Leishmania* e *Trypanosoma*, reforçando a ideia de que *T. vaginalis* utiliza recursos imunomodulatórios complexos para sobreviver (TWU *et al.*, 2014; PÉREZ-VARGAS *et al.*, 2024).

Segundo Santos *et al.* (2024), a inflamação persistente é observada em mais de 80% dos esfregaços citológicos de mulheres infectadas, mesmo em infecções subclínicas, em que é sugestivo que o parasita consegue sustentar uma resposta inflamatória de baixo grau suficiente para alterar a homeostase local, mas não eficaz para sua eliminação. Esse estado inflamatório crônico contribui para infertilidade, parto prematuro, maior risco de neoplasias genitais e coinfeções sexualmente transmissíveis. A capacidade do parasita de colonizar diferentes tecidos, como demonstrado em modelos murinos com presença do protozoário em múltiplos órgãos, levanta a hipótese de reservatórios extra-genitais que podem explicar recorrências e falhas terapêuticas (SILVA *et al.*, 2024).

Cardoso e Tasca (2025) indicam que a persistência da infecção por *T. vaginalis* está intimamente ligada às interações do protozoário

com outros microrganismos, como *Candida albicans*, bem como com vírus endossimbióticos presentes em suas vesículas extracelulares. Esses achados sugerem que a manutenção da infecção não pode ser compreendida de forma isolada, mas como resultado de uma rede complexa de interações microbianas e imunológicas, que, em conjunto com fatores intrínsecos do hospedeiro, influenciam diretamente a evolução clínica da doença (ONG *et al.*, 2022).

Assim, a persistência da tricomoníase emerge como resultado da convergência de três fatores principais: (i) uma resposta imune exacerbada, porém ineficaz; (ii) estratégias sofisticadas de evasão e adaptação do protozoário; e (iii) a influência moduladora da microbiota vaginal e de coinfeções (HINDERFELD *et al.*, 2019). A capacidade de *T. vaginalis* de persistir indica que respostas imunes locais insuficientes podem criar reservatórios do parasita, favorecendo a infecção crônica caso o sistema imunológico não consiga eliminá-lo completamente nas fases iniciais (XIE *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A persistência de *Trichomonas vaginalis* no hospedeiro resulta de uma complexa interação entre o parasita, a resposta imune do hospedeiro e a microbiota vaginal, na qual vesículas extracelulares do protozoário, ativação de receptores como TLRs e mecanismos de defesa ineficientes, como NETs, modulam a inflamação local e favorecem a evasão imunológica. Esse cenário evidencia que a tricomoníase é sustentada por desequilíbrios imunológicos e microbianos, ressaltando a necessidade de estratégias terapêuticas que integrem a modulação da resposta imune e a restauração do equilíbrio da microbiota, visando controlar a infecção de forma mais eficaz e reduzir as consequências para a saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHAKTA, S.B. *et al.* Neutrophil interactions with the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*: implications for immunity and pathogenesis. *Open Biology*, v. 10, 2020. doi: 10.1098/rsob.200192.
- CAMARGO, M. *et al.* Unveiling shifts in cervical microbiota composition among Colombian women in the presence of *Trichomonas vaginalis*: a longitudinal study. *Parasitology Research*, v. 124, 2025. doi: 10.1007/s00436-025-08482-4.
- CARDOSO, F.G. & TASCA, T. Advancements in vaginal microbiota, *Trichomonas vaginalis*, and vaginal cell interactions: Insights from co-culture assays. *Microbial Cell*, v. 12, p. 109, 2025. doi: 10.15698/mic2025.05.849.
- CHENG, W.-H. *et al.* Interaction of human neutrophils with *Trichomonas vaginalis* protozoan highlights lactoferrin secretion. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 58, p. 138, 2024. doi: 10.1016/j.jmii.2024.11.004.
- CHIU, S.-F. *et al.* Interactions between bacterial vaginosis-associated microbiota and *Trichomonas vaginalis* modulate parasite-induced pathogenicity and host immune responses. *Parasite & Vectors*, v. 18, p. 346, 2025. doi: 10.1186/s13071-025-06996-5.
- ESFANJANI, S.M. *et al.* Induction of TLR5, IRAK1, and NF- κ B expression by *Trichomonas vaginalis* in cervical cancer cell (HeLa) and normal human vaginal epithelial cell (HVECs) lines. *Journal of Infection in Developing Countries*, v. 17, p. 1160, 2023. doi: 10.3855/jidc.18066.
- FIGUEIROA-ANGULO, E.E. *et al.* The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. *Microbes and Infection*, v. 14, p. 1411, 2012. doi: 10.1016/j.micinf.2012.09.004.
- GALEGO, G.B. & TASCA, T. Infinity war: *Trichomonas vaginalis* and interactions with host immune response. *Microbial Cell*, v. 10, p. 103, 2023. doi: 10.15698/mic2023.05.796.
- HINDERFELD, A.S. *et al.* Cooperative interactions between *Trichomonas vaginalis* and associated bacteria enhance paracellular permeability of the cervicovaginal epithelium by dysregulating tight junctions. *Infection and Immunity*, v. 87, 2019. doi: 10.1128/IAI.00141-19.
- HUANG, C.-Y. *et al.* *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles activate the NLRP3 inflammasome and TLR3-mediated inflammatory cascades in host cells. *PLoS Pathogens*, v. 21, e1013216, 2025. doi: 10.1371/journal.ppat.1013216.
- KOCHANOWSKY, J.A. *et al.* *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles suppress IFN ϵ -mediated responses driven by its intracellular bacterial symbiont *Mycoplasma hominis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 122, 2025. doi: 10.1073/pnas.2508297122.
- LI, L. *et al.* *Trichomonas vaginalis* induces production of proinflammatory cytokines in mouse macrophages through activation of MAPK and NF- κ B pathways partially mediated by TLR2. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.00712.
- MIELCZAREK, E. & BLASZKOWSKA, J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection* v. 44, p. 447, 2016. doi: 10.1007/s15010-015-0860-0.
- MOLGORA, B.M. *et al.* *Trichomonas vaginalis* adherence phenotypes and extracellular vesicles impact parasite survival in a novel in vivo model of pathogenesis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 17, 2023. doi: 10.1371/journal.pntd.0011693.
- ONG, S.-C. *et al.* Identification of endosymbiotic virus in small extracellular vesicles derived from *Trichomonas vaginalis*. *Genes*, v. 13, p. 531, 2022. doi: 10.3390/genes13030531.
- RAMÍREZ-LEDESMA, M.G. *et al.* *Trichomonas vaginalis* triggers neutrophil extracellular traps reducing parasite integrity and growth. *Parasitology Research*, v. 121, p. 1355, 2022. doi: 10.1007/s00436-022-07475-x.
- RIESTRA, A.M. *et al.* *Trichomonas vaginalis* induces NLRP3 inflammasome activation and pyroptotic cell death in human macrophages. *Journal of Innate Immunity*, v. 11, p. 86, 2019. doi: 10.1159/000493585.
- RIBEIRO, A.A. *et al.* *Trichomonas vaginalis* and cytopathological abnormalities in cytopathological exams performed in a clinical laboratory of the pontifical catholic university of goias - go: prevalence study. *Journal of Environmental Sciences and Health*, v. 47, p. 6104, 2020. doi: 10.18224/evs.v47i1.6104.
- RYAN, C.M. *et al.* *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host-parasite interactions. *Essays in Biochemistry*, v. 51, p. 161, 2011. doi: 10.1042/bse0510161.
- SANTOS, M.A. *et al.* Prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection in women screened for precursor lesions of cervical cancer in a Brazilian population. *Microorganisms*, v. 12, p. 2032, 2024. doi: 10.3390/microorganisms12102032.

SHIRATORI, M. *et al.* Persistent *Trichomonas vaginalis* infections and the pseudocyst form. *Trends in Parasitology*, v. 39, p. 1023, 2023. doi: 10.1016/j.pt.2023.09.009.

TWU, O. *et al.* *Trichomonas vaginalis* homolog of macrophage migration inhibitory factor induces prostate cell growth, invasiveness, and inflammatory responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 111, p. 8179, 2014. doi: 10.1073/pnas.1321884111.

XIE, Y. *et al.* Revealing the progression and pathologic features of intraperitoneal infection of *Trichomonas vaginalis* in mice via parasite α -actinin-based immunological detection. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, 2024. doi: 10.1186/s12879-024-10041-8.

YOUNG, M.R. *et al.* Cytokine concentration and T cell subsets in the female genital tract in the presence of bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 15, 2025. doi: 10.3389/fcimb.2025.1539086.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 6

SABONETES ANTISSEPTICOS NO CONTROLE DE BIOFILME POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA

MARIELY DE SOUZA PRUDÊNCIO¹
TAYLA CRISTINA OLIVEIRA ZANCANARO¹
DIANA LIZ JIMENEZ ROLÃO²
ADRIANA ARAÚJO DE ALMEIDA APOLONIO³
CLEISON DA ROCHA LEITE⁴
JOÃO VICTOR DE ANDRADE DOS SANTOS⁴
PAMELLA FUKUDA DE CASTILHO⁵
FABIANA GOMES DA SILVA DANTAS⁶
KELLY MARI DE OLIVEIRA PIRES⁶

1. Discente – Biotecnologia da Universidade Federal da Grande Dourados.
2. Discente – Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados.
3. Doutora – Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.
4. Discente – Doutorado em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados.
5. Doutora – Doutorado em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados.
6. Docente – Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais da Universidade Federal da Grande Dourados.

Palavras-chave

Antimicrobianos; Pele Suína; Bactericida.

DOI

10.59290/5132700802

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As infecções de pele e tecidos moles são condições frequentes que acometem milhões de pessoas ao redor do mundo, variando desde manifestações superficiais, como impetigo e abscessos, até complicações mais severas, como celulite e fascite necrosante. Dentre os patógenos mais prevalentes, *Staphylococcus aureus* se destaca, uma bactéria gram-positiva comensal da pele e das mucosas humanas que, em condições normais, permanece inofensiva. No entanto, mediante ruptura da barreira cutânea ou estados de imunossupressão, pode atuar como patógeno oportunista, causando infecções cutâneas graves (TAYLOR & UNAKAL, 2019; O’GARA, 2017; TOUAITIA *et al.*, 2025). No ambiente hospitalar, *S. aureus* é reconhecido como um dos principais agentes de infecções associadas à assistência à saúde (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Dentre suas variantes, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) se destaca devido à resistência conferida pelo gene *mecA*, que codifica a proteína PBP2a e inviabiliza a ação da maioria dos antibióticos β -lactâmicos (GUPTA *et al.*, 2023; HAMDY *et al.*, 2019). Além da resistência intrínseca, a capacidade de formar biofilmes em feridas constitui um fator crítico de virulência, dificultando tanto a penetração de antimicrobianos quanto a resposta imune do hospedeiro. Os biofilmes são comunidades microbianas aderidas a superfícies bióticas ou abióticas, envoltas por uma matriz extracelular polimérica que favorece a persistência das infecções e contribui para a tolerância aumentada frente a diferentes agentes antimicrobianos e antissépticos (GUEDES *et al.*, 2024). Essa combinação de resistência genética e biofilme confere à MRSA um desafio clínico significativo, exigindo estratégias terapêuticas e de

controle mais eficazes. Devido à gravidade dessas infecções e à resistência antimicrobiana, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o MRSA como patógeno prioritário para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (WHO, 2024).

Nesse cenário, os sabonetes antissépticos assumem papel relevante como medida preventiva e de controle, especialmente em ambientes clínicos e hospitalares. Formulações contendo triclosan ou clorexidina têm demonstrado eficácia na redução da carga bacteriana planctônica e na interrupção da cadeia de transmissão (PARK *et al.*, 2022). Contudo, a eficácia desses antissépticos pode ser significativamente menor frente a biofilmes, uma vez que as bactérias protegidas por matriz extracelular apresentam maior tolerância a agentes antimicrobianos. Além disso, as evidências disponíveis permanecem limitadas, uma vez que a maioria dos estudos foi conduzida em modelos *in vitro* ou em organismos não mamíferos, não refletindo plenamente as condições fisiológicas de feridas humanas, onde biofilmes persistentes representam um desafio crítico para a desinfecção e cicatrização.

Diante disso, a utilização de modelos *ex vivo* de infecção cutânea em pele suína surge como uma alternativa promissora, considerando sua semelhança anatômica e funcional com a pele humana. Esses modelos possibilitam uma avaliação mais próxima da realidade clínica, permitindo o estudo das interações entre biofilme, tecido e antisséptico, bem como a testagem de produtos tópicos sem a necessidade imediata de ensaios *in vivo*. Apesar da ampla variedade de sabonetes antissépticos disponíveis, ainda são escassos os estudos que investigam sua ação contra biofilmes de MRSA em feridas. Nesse cenário, estudos que explorem a eficácia desses produtos em modelos *ex vivo* podem forne-

cer evidências mais consistentes para o desenvolvimento de medidas complementares de controle, fortalecendo as bases científicas para sua aplicação em contextos clínicos e hospitalares. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de sabonetes antissépticos comerciais na inibição e destruição de biofilmes de MRSA em modelo *ex vivo* de ferida em pele suína.

MÉTODO

Susceptibilidade antimicrobiana

Concentração inibitória mínima (CIM)

Para a realização deste estudo, foram selecionados os sabonetes líquidos das marcas Protex®, Nivea® e Rexona®, adquiridos em farmácias do município de Dourados-MS. A CIM desses sabonetes foi determinada pelo método de microdiluição em caldo, de acordo com as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* M07-A9 (CLSI, 2012), com adaptações.

Os ensaios foram conduzidos utilizando uma cepa clínica de MRSA, isolada de ferida cirúrgica e com resistência à oxacilina mediada pelo gene *mecA* (MRSA 6). O isolado foi obtido da coleção do Grupo de Pesquisa em Ensaios Microbiológicos da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), e seu perfil de resistência já havia sido previamente caracterizado. Para o preparo do inóculo, a MRSA foi suspensa em solução salina estéril (0,9%) e padronizado em espectrofotômetro à 625 nm para obter uma concentração de $1,5 \times 10^8$ UFC/mL. Em seguida, os sabonetes líquidos foram submetidos a diluições seriadas (1:2) em microplacas de 96 poços com caldo Mueller-Hinton, com concentrações que variaram de 0,09% a 50%. Posteriormente, foram preparados controles negativos para avaliar a esterilidade do meio de cultura e dos sabonetes, bem como controles

positivos para verificar a viabilidade do microrganismo. As microplacas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. A leitura visual foi realizada com a adição de 50 µL da solução de cloreto de 2,3,5-trifenil tetrazólio (TTC) a 0,1%, sendo a CIM determinada como a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano, evidenciada pela ausência de coloração rosada.

Concentração bactericida mínima (CBM)

Após a interpretação da CIM, uma alíquota de 10 µL dos poços que não apresentaram crescimento visível foram transferidos para placas com ágar Mueller-Hinton, as quais foram incubadas a 37 °C por 24 h. A menor concentração em que não houve crescimento de unidade formadora de colônia foi determinada como CBM.

Ensaio de difusão em disco

A atividade antimicrobiana dos sabonetes comerciais Rexona®, Nivea® e Protex® também foi avaliada pelo método de difusão em disco em ágar, conforme descrito por Fernandes *et al.* (2023), com adaptações. A superfície do ágar foi inoculada com MRSA, utilizando *swabs* estéreis embebidos em suspensão bacteriana ajustada para $1,5 \times 10^8$ UFC/mL. Discos de papel-filtro estéreis (6 mm de diâmetro) foram impregnados com 20 µL do sabonete nas concentrações de 100%, 50%, 25%, 12,5% e 6,25%, sendo posteriormente aplicados diretamente sobre o ágar inoculado. As placas foram incubadas de forma invertida a 37 °C por 24 h.

Como controle negativo, foram utilizados discos contendo apenas o caldo Mueller-Hinton. Após o período de incubação, os diâmetros das zonas de inibição ao redor dos discos foram mensurados com régua milimetrada. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e a interpretação dos resultados foi feita segundo os critérios propostos por Alves *et al.* (2000): zonas

de inibição <9 mm indicam ausência de atividade antimicrobiana; entre 9 e 12mm, baixa atividade; entre 13 e 18 mm, atividade moderada; e >18 mm, alta atividade.

Atividade antibiofilme

Ensaio de inibição da formação de biofilme

A atividade antibiofilme foi avaliada com o sabonete que apresentou melhor atividade antimicrobiana. O efeito na inibição da formação de biofilme foi avaliado conforme descrito por Costa *et al.* (2014), com modificações. A cepa de MRSA foi cultivada em caldo *Tryptic Soy Broth* suplementado com 1% de glicose (TSBG), sob agitação a 80 rpm, a 37 °C, por 24 horas. Em seguida, as células foram centrifugadas a 5000×g por 5 minutos, lavadas três vezes com solução tampão fosfato (PBS), ressuspensas em caldo TSBG e ajustadas para uma densidade óptica equivalente a 1×10^8 UFC/mL, medida a 625 nm.

Para o tratamento, foram utilizadas concentrações de 6,25%, 12,5% e 25% do sabonete. Em microplacas de 12 poços, juntamente com o inóculo, foram incubadas sob agitação (80 rpm), a 37 °C, por 24 horas. Após a incubação, os poços foram lavados duas vezes com PBS para remoção das células não aderentes, e os biofilmes foram quantificados pelo método XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazólio-5-carboxanilida dissódica) (PIERCE *et al.*, 2010). O percentual de inibição da formação do biofilme foi calculado utilizando a seguinte equação: % Inibição = (Absorbância do controle positivo – Absorbância da amostra) / Absorbância do controle positivo × 100.

Ensaio de destruição de biofilme pré-formados

Para avaliação da eficácia do sabonete sobre biofilmes pré-formados, MRSA foi inicialmente

te incubada em TSB com 1% de glicose em microplacas de 12 poços, sob agitação (80 rpm) a 37 °C por 24 horas, para promover a formação do biofilme. Em seguida os poços foram lavados com PBS para remoção das células não aderidas e tratados com o sabonete nas concentrações de 6,25%, 12,5% e 25%, e incubados novamente sob agitação a 80 rpm, a 37 °C, por mais 24 horas. Posteriormente, os biofilmes foram lavados com PBS e quantificados pelo método XTT (PIERCE *et al.*, 2010). O percentual de inibição da formação do biofilme foi calculado utilizando a seguinte equação: % Destruição = (Absorbância do controle positivo – Absorbância da amostra) / Absorbância do controle positivo × 100.

Ensaio de atividade antibiofilme em modelo *ex vivo* de ferida em pele suína

A capacidade do sabonete de inibir a formação de biofilme e destruir biofilmes maduros foi avaliada em modelo *ex vivo* de pele suína, conforme Horton *et al.* (2020), com modificações, utilizando inóculos preparados conforme descrito nos ensaios de biofilme *in vitro*. Amostras de pele suína, adquiridas em comércio local, foram cortadas com *punch* de biópsia (12 mm) e descontaminadas por 18 h em solução de estreptomicina (1000 µg/mL) e penicilina (1000 U/mL). Em seguida, as peles foram submetidas a 3 ciclos de banho ultrassônico (20 min/ciclo) em DPBS (*Dulbecco's Phosphate Buffered Saline*) para remoção de resíduos de antibióticos.

Após lavagem com DPBS, as biópsias foram transferidas para placas de 12 poços contendo DMEM semissólido suplementado com 10% de soro fetal bovino. Para simular a barreira epidérmica, parafina derretida foi aplicada ao redor de cada biópsia na interface pele-meio, isolando os compartimentos e restringindo o crescimento de MRSA à derme do meio. Em seguida, 10 µL da suspensão bacteriana (1×10^8

UFC/mL) foram adicionados à epiderme, seguidos por 10 µL do sabonete nas concentrações de 25%, 12,5% ou 6,25%. As placas foram incubadas por 37 °C por 24 horas.

Após a incubação, as amostras de pele foram transferidas para tubos com 10 mL de NaCl, agitadas em vórtex por 10 min e submetidas a diluições seriadas para semeadura em ágar Manitol. As unidades formadoras de colônia (UFC) foram contadas após 24 h a 37 °C, e a porcentagem de inibição e destruição de biofilme maduro foi calculada pela fórmula: % inibição ou destruição = [(número de UFC/mL controle positivo) - (número de UFC/mL tratamento)] / (número de UFC/mL controle positivo) x 100. O ensaio foi realizado em triplicata e em momentos distintos.

Microscopia de fluorescência

A integridade da membrana celular nos biofilmes foi avaliada com o *Filmtracer™ LIVE/DEAD™ Biofilm Viability Kit* da Invitrogen™, conforme instruções do fabricante. A cepa MRSA foi cultivada em *coverslips*, coradas com SYTO® 9, um corante fluorescente verde que penetra em todas as células e iodeto de propídio, um corante fluorescente vermelho que cora apenas células que sofreram alguma integridade na estrutura da membrana, incubadas à temperatura ambiente por 30 minutos na ausência de luz. As amostras foram analisadas em microscópio de fluorescência LED Leica DM-1000, filtros L5 ET com excitação 480/40 e emissão 527/30 e um filtro RHOD ET com excitação 546/10 e emissão 585/50 foi utilizado para avaliar as amostras. A captura das imagens foi realizada por meio do *software* LAS X.

Análise estatística

Os resultados foram analisados por meio de ANOVA e post-hoc de Dunnett. As diferenças foram consideradas significativas quando P

<0,05. As análises estatísticas e gráficas foram realizadas utilizando o GraphPad Prisma 9.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Concentração inibitória mínima, concentração bactericida mínima e ensaio de difusão em disco

A análise dos resultados evidencia diferenças marcantes na eficácia antimicrobiana entre os sabonetes testados frente ao *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA). O Rexona® apresentou maior consistência, com CIM de 3,12% e CBM entre 3,12-6,25%, enquanto Protex® e Nívea® exibiram variação significativa, alcançando valores de CIM de até 12,5% e 50%, respectivamente (**Tabela 6.1**). Esses dados indicam que apenas o Rexona® manteve estabilidade e desempenho superior ao longo dos diferentes momentos analisados. Como controle do teste, utilizou-se clorexidina, que apresentou CIM de 2,34 µg/mL e CBM de 4,68 µg/mL, confirmando a confiabilidade dos ensaios realizados.

Ao relacionar esses resultados com a formulação de cada produto, observa-se que o Rexona® contém timol e terpineol, compostos com ação antimicrobiana reconhecida, associados a uma base líquida de surfactantes aniônicos (como lauril éter sulfato de sódio), que favorecem a remoção mecânica e contato com o microrganismo. Essa composição pode explicar a consistência observada nos testes, ainda que a concentração efetiva dos ativos determine o grau de ação bactericida (YANG *et al.*, 2023; CRUZ *et al.*, 2022). Por outro lado, o Protex®, em suas versões atuais, contém extratos vegetais como óleo de melaleuca e chá verde, com efeito antimicrobiano leve e dependente de concentração, enquanto versões antigas com triclocarban, hoje

restritas por regulamentações (FDA, 2016) possuíam atividade mais robusta. A variabilidade nos resultados do Protex® pode refletir essa reformulação e a menor eficácia dos extratos frente a cepas resistentes.

O Nivea®, por sua vez, evidencia uma formulação voltada ao cuidado cosmético, com ênfase em agentes emolientes como lanolina e

pantenol, sem ingredientes antibacterianos comprovados. A ausência de compostos com ação específica contra microrganismos, aliada a uma matriz mais oleosa, pode limitar a penetração e interação com a parede celular bacteriana, justificando os altos valores de CIM e CBM.

Tabela 6.1 Concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CBM) dos sabonetes líquidos antissépticos Rexona®, Protex® e Nivea®, frente *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) em (%) e clorexidina µg/mL

Amostras	Momento 1		Momento 2		Momento 3	
	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM
Clorexidina	2,34	4,68	2,34	4,68	2,34	4,68
Rexona®	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12	3,12
Protex®	3,12	12,5	0,39	3,12	12,5	12,5
Nivea®	6,25	25	50	50	3,12	25

Vale ressaltar que a determinação da CIM em sabonetes líquidos apresenta desafios específicos, devido à saponificação e à dificuldade de manter concentrações fixas durante as diluições, mesmo em microplacas de 96 poços. Para consolidar a robustez da pesquisa, a atividade antimicrobiana também foi avaliada pelo ensaio de difusão em disco, permitindo comparar os resultados obtidos em substratos líquidos e sólidos. Nesse ensaio, o sabonete Rexona® apresentou zonas de inibição variando de 14 mm a 10 mm nas concentrações de 6,25% a 100%, indicando que os ativos presentes mantêm efeito mesmo em diluições significativas. O Protex® exibiu halo de inibição apenas na concentração integral (100%), enquanto o Nivea® não apresentou atividade detectável (**Tabela 6.2**). Esses resultados corroboram os dados de CIM/CBM reforçando que o método de difusão em disco evidencia a capacidade do produto de exercer efeito antimicrobiano em substratos sólidos,

aproximando-se das condições práticas de aplicação na pele.

Atividade antibiofilme do sabonete antisséptico Rexona®

Dos três sabonetes comerciais avaliados (Rexona®, Protex® e Nivea®), o Rexona® apresentou a melhor atividade antibacteriana frente ao isolado clínico de MRSA. Dessa forma, os estudos de atividade antibiofilme foram conduzidos exclusivamente com o sabonete antisséptico Rexona®. Após os tratamentos, a atividade metabólica dos biofilmes foi mensurada pelo ensaio de XTT, um sal de tetrazólio reduzido por enzimas mitocondriais, que gera coloração alaranjada indicativa de viabilidade celular (ALONSO *et al.*, 2017). Os resultados demonstraram que todas as concentrações testadas reduziram significativamente a atividade metabólica do biofilme, tanto nos ensaios de inibição quanto nos de destruição (**Figura 6.1**).

Tabela 6.2 Teste difusão em disco dos sabonetes líquidos antissépticos Rexona®, Protex® e Nívea® frente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

Sabonetes	100%	50%	25%	12,5%	6,25%
Rexona®	14 mm	12 mm	11 mm	10 mm	10 mm
Protex®	9 mm	-	-	-	-
Nívea®	-	-	-	-	-

Legenda: (-): Nenhuma atividade dentro das concentrações avaliadas de 6,25 a 100%.

É importante destacar que tratar biofilmes de MRSA provenientes de feridas cirúrgicas é particularmente desafiador devido à resistência intrínseca desse microrganismo. O isolado clínico utilizado neste estudo, MRSA 6, representa um modelo realista de infecção de pele, em que a resistência mediada pelo gene *mecA*, presente em elementos genéticos móveis *SCCmec*, confere proteção contra múltiplas classes de antimicrobianos, especialmente nos tipos I, II e III, típicos de isolados hospitalares (HAMADA *et al.*, 2021).

No ensaio de inibição da formação do biofilme, o sabonete Rexona® apresentou atividade expressiva contra o isolado clínico de MRSA, promovendo reduções significativas da atividade metabólica, especialmente nas concentrações de 12,5% e 25%, que resultaram em inibição próxima de 90%. Esses dados reforçam o potencial preventivo do sabonete contra a formação de biofilmes de MRSA, especialmente em ambientes clínicos e hospitalares.

Na avaliação da destruição de biofilmes maduros, o sabonete também apresentou eficácia marcante, reduzindo significativamente a viabilidade do biofilme em todas as concentrações testadas, com destaque para 25%, que alcançou mais de 80% de destruição. Considerando que biofilmes estabelecidos geralmente exigem concentrações de antimicrobianos 100 a 1000 vezes superiores às necessárias para células planctônicas (HUGHES & WEBBER, 2017), os resultados obtidos demonstram que o Rexona® foi capaz de reduzir de forma significativa

($P \leq 0,001$) a atividade metabólica do biofilme de MRSA utilizando apenas concentrações de até 25%, evidenciando seu potencial como agente antimicrobiano relevante para uso clínico. Esses achados são promissores, sugerindo que a aplicação tópica do sabonete antisséptico Rexona® pode constituir uma estratégia complementar na higienização e no controle de biofilmes em feridas superficiais, contribuindo para a redução da carga bacteriana e potencialmente auxiliando no processo de cicatrização.

Ensaio de atividade antibiofilme em modelo *ex vivo* de ferida em pele suína

A partir dos resultados promissores obtidos em ensaios *in vitro*, avaliando a atividade antimicrobiana contra MRSA, optou-se por investigar a eficácia antibiofilme do sabonete líquido Rexona® em um modelo *ex vivo* de pele suína, escolhido por sua alta similaridade estrutural e funcional com a pele humana. Os resultados demonstram que o sabonete apresentou atividade significativa tanto na inibição da formação de biofilme quanto na destruição de biofilmes pré-formados (**Figura 6.2**).

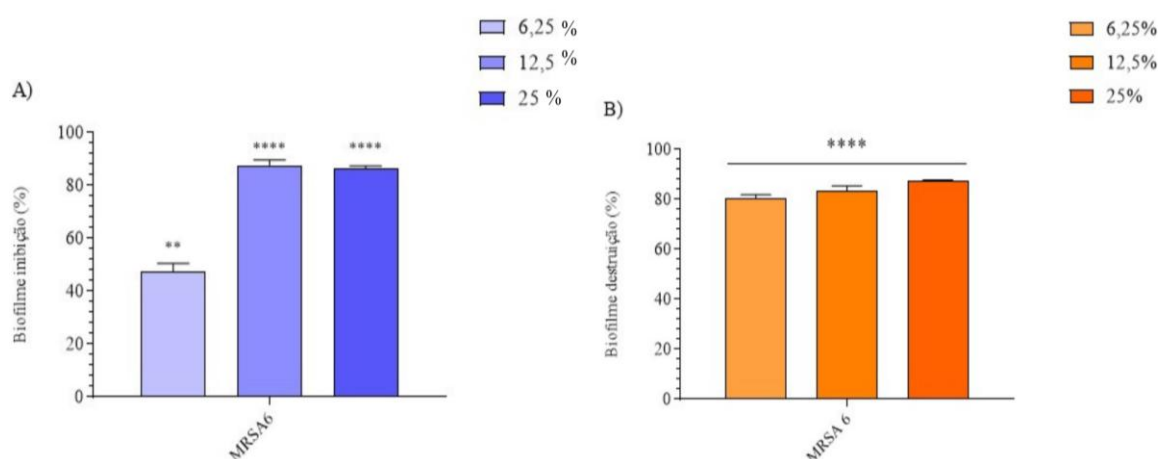
Na avaliação de inibição, a menor concentração testada (6,25%) já foi capaz de reduzir de forma expressiva a formação de biofilme, enquanto concentrações mais elevadas (12,5% e 25%) apresentaram valores próximos a 100%. No ensaio de destruição, a eficácia foi ainda mais evidente, uma vez que todas as concentrações testadas exibiram taxas superiores a 95%,

inclusive na menor concentração avaliada, demonstrando a elevada capacidade do sabonete em desestruturar biofilmes maduros.

Tais achados são particularmente relevantes, considerando que biofilmes estabelecidos representam um grande desafio clínico devido à sua maior tolerância a antimicrobianos conven-

cionais (FLEMMING *et al.*, 2021). O desempenho observado sugere que a formulação de sabonete, provavelmente associada à presença de surfactantes, fragrâncias e outros componentes antimicrobianos em sua composição, interfere na matriz extracelular e na adesão celular, culminando em um efeito de inibição e destruição do biofilme (JIMOH *et al.*, 2023).

Figura 6.1 Efeito do sabonete antisséptico Rexona® na inibição e destruição de biofilme de *Staphylococcus aureus* MRSA (isolado de ferida cirúrgica)



Legenda: (A) Porcentagem de inibição do biofilme após tratamento com sabonete Rexona® nas concentrações de 6,25%, 12,5% e 25%. Observa-se que o sabonete promoveu aumento significativo na inibição do biofilme, com maiores concentrações apresentando efeito mais pronunciado (**: $P \leq 0,01$; ****: $P \leq 0,0001$ em comparação ao controle, segundo ANOVA e teste post-hoc de Dunnett) e (B) Porcentagem de destruição do biofilme nas mesmas concentrações, indicando que no tratamento com sabonete Rexona® resultou em redução significativa da biomassa bacteriana, com maior efeito em concentrações mais altas (****: $P \leq 0,0001$ *versus* controle).

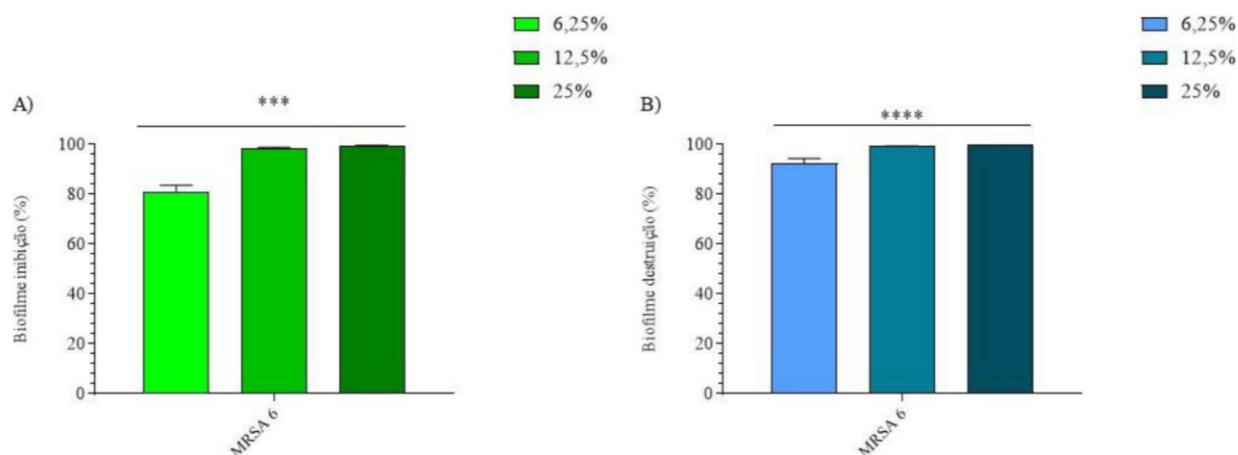
Estudos recentes corroboram esses achados, relatando que formulações cosméticas e de higiene pessoal contendo compostos ativos, agentes tensoativos e óleos essenciais podem apresentar efeito antibiofilme contra patógenos resistentes, incluindo *Staphylococcus aureus* (ALVES *et al.*, 2021; SAHOO *et al.*, 2021). A atividade observada no presente estudo está em consonância com essas evidências e reforça a importância de avaliar o impacto de produtos de uso cotidiano na prevenção da disseminação de microrganismos resistentes, tanto em ambientes comunitários quanto hospitalares.

Portanto, os resultados obtidos indicam que o sabonete líquido Rexona® não apenas inibe a formação, mas também promove a destruição de biofilmes maduros de MRSA, consolidando-se como um agente relevante na higienização da pele e potencial barreira na disseminação de patógenos multirresistentes.

Microscopia de fluorescência

Para caracterizar a influência do sabonete líquido Rexona® sobre a viabilidade celular do biofilme de MRSA, foi empregada a microscopia de fluorescência utilizando o kit *Live/Dead*.

Figura 6.2 Efeito do sabonete antisséptico Rexona® na inibição e destruição de biofilme de *Staphylococcus aureus* MRSA 6 (isolado de ferida cirúrgica) em modelo *ex vivo* de pele suína

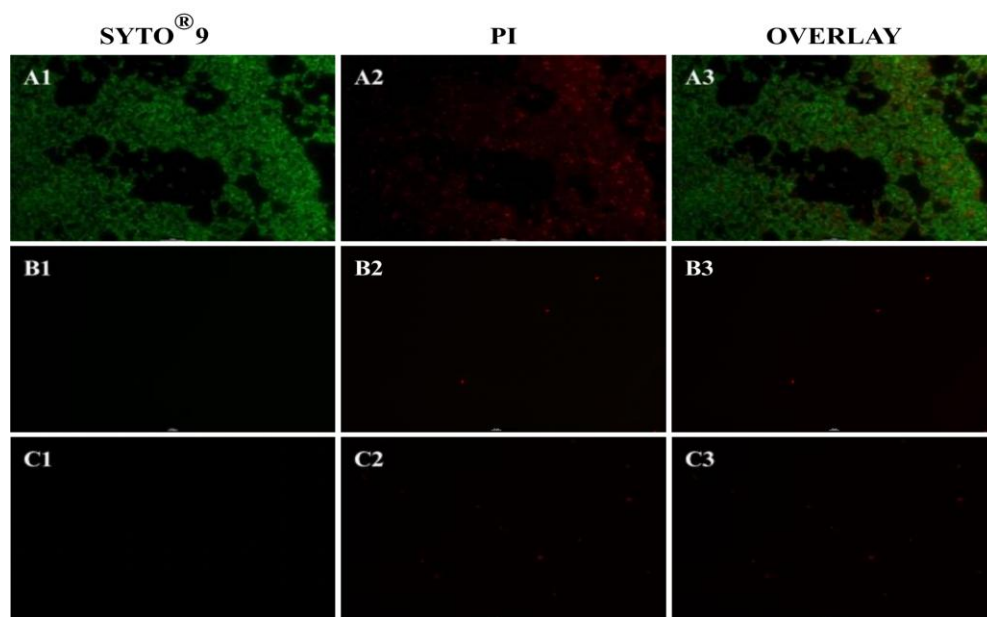


Legenda: (A) Porcentagem de inibição do biofilme após tratamento com Rexona® nas concentrações de 6,25%, 12,5% e 25%. Observa-se que o composto promoveu aumento significativo na inibição do biofilme, com maiores concentrações apresentando efeito mais pronunciado (***: $P \leq 0,001$ em comparação ao controle, segundo ANOVA e teste post-hoc de Dunnett) e (B) Porcentagem de destruição do biofilme nas mesmas concentrações, indicando que o tratamento com Rexona® resultou em redução significativa da biomassa bacteriana, com maior efeito em concentrações mais altas (****: $P \leq 0,0001$ versus controle).

Conforme demonstrado nas **Figuras 6.3** e **6.4**, as células tratadas com o sabonete apresentaram predominância de fluorescência vermelha, indicando perda da integridade da membra-

na bacteriana e aumento da permeabilidade celular.

Figura 6.3 Viabilidade celular de biofilmes de MRSA 6 (isolado clínico de ferida cirúrgica) por coloração *live/dead* e microscopia de fluorescência após tratamento com o sabonete Rexona® no ensaio de inibição da formação de biofilme



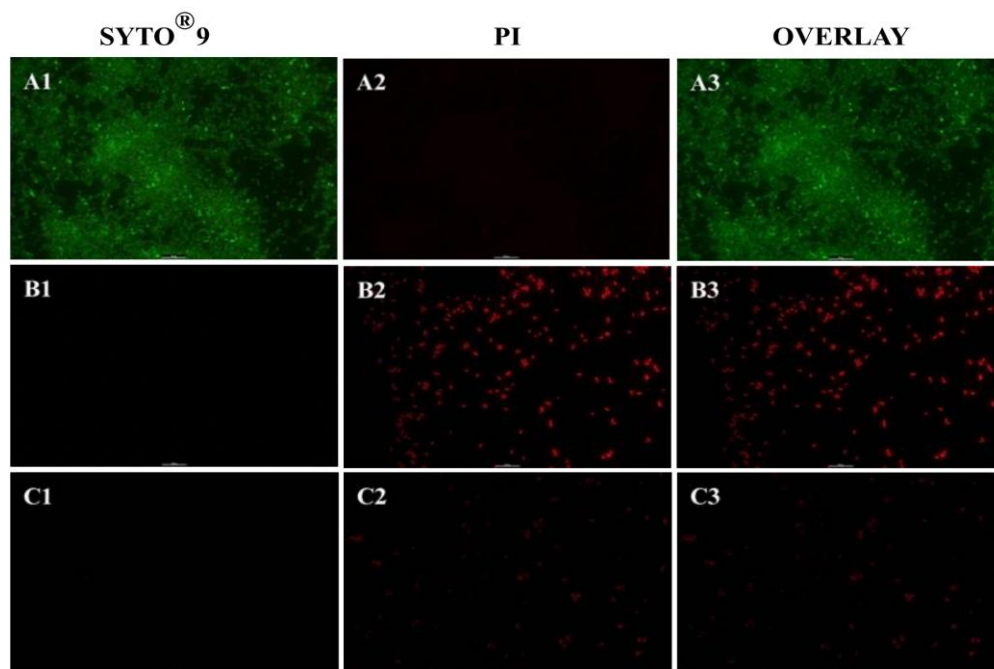
Nota: Células viáveis aparecem coradas em verde fluorescente e células mortas em vermelho fluorescente. **Legenda:** (A1, A2 e A3) Controles; (B1, B2 e B3) Tratados com 12,5% de Rexona®; (C1, C2 e C3) Tratados com 25% de Rexona®.

Em contrapartida, no controle não tratado, observou-se predominância de fluorescência verde, confirmando a presença de células viáveis com membranas preservadas. Esses achados demonstram que o tratamento compromete de forma significativa a integridade celular do biofilme. Os resultados sugerem que os componentes da formulação do sabonete Rexona®, como tensoativos aniônicos e agentes antimicrobianos, exercem ação direta sobre a membrana bacteriana, comprometendo sua estrutura e levando à inibição do crescimento e/ou morte celular. Estudos recentes corroboram esse mecanismo, demonstrando que surfactantes e substâncias bioativas presentes em produtos de higiene são capazes de induzir desorganização

da membrana plasmática, facilitando a penetração de compostos e provocando danos estruturais irreversíveis (SAHOO *et al.*, 2021).

Embora a penetração do iodeto de propídio seja frequentemente associada à morte celular, sua absorção está diretamente relacionada ao aumento da permeabilidade da membrana, podendo induzir estresse celular e comprometer a viabilidade bacteriana mesmo sem lise imediata (ROSENBERG *et al.*, 2019; FLEMMING *et al.*, 2021). Dessa forma, a ação observada reforça a eficácia do sabonete testado contra biofilmes de MRSA, apontando para seu potencial papel na redução da disseminação de microrganismos resistentes em superfícies cutâneas.

Figura 6.4 Viabilidade celular de biofilmes maduros de MRSA 6 (isolado clínico) por coloração *live/dead* e microscopia de fluorescência após tratamento com o sabonete Rexona® no ensaio de destruição do biofilme



Nota: Células viáveis aparecem coradas em verde fluorescente e células mortas em vermelho fluorescente. **Legenda:** (A1, A2 e A3) Controles; (B1, B2 e B3) Tratados com 12,5% de Rexona®; (C1, C2 e C3) Tratados com 25% de Rexona®.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que os sabonetes antissépticos avaliados apresentaram eficácia distinta frente ao *Staphylococcus*

aureus resistente à meticilina (MRSA), com destaque para o Rexona®, que exibiu maior consistência antimicrobiana. A avaliação de CIM/CBM revelou sua capacidade de inibir o

crescimento bacteriano em concentrações relativamente baixas, enquanto o ensaio de difusão em disco confirmou a atuação sobre substratos sólidos, simulando condições mais próximas da aplicação prática na pele. Nos ensaios de atividade antibiofilme, o sabonete líquido Rexona® demonstrou reduzir significativamente a formação de biofilmes e desestruturar biofilmes pré-formados. A microscopia de fluorescência corrobora esses resultados, evidenciando que o tratamento compromete a integridade da membrana celular bacteriana, aumenta a permeabilidade e diminui a viabilidade das células do biofilme, sugerindo um mecanismo de ação direto sobre a matriz e a adesão celular.

Por fim, a aplicação do sabonete em modelo *ex vivo* de pele suína, que reproduz de forma confiável características da pele humana, confirmou sua eficácia antibiofilme em um contexto mais próximo da realidade clínica. Os dados obtidos indicam que o uso tópico do Rexona® pode atuar como uma medida preventiva e auxiliar na higienização, contribuindo para a redução da carga bacteriana em feridas superficiais, potencialmente apoiando a cicatrização e reforçando seu papel como ferramenta prática na contenção de microrganismos multirresistentes em ambientes comunitários e hospitalares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALONSO, B. *et al.* Comparison of the XTT and resazurin assays for quantification of the metabolic activity of *Staphylococcus aureus* biofilm. *Journal of Microbiological Methods*, v. 139, p. 135, 2017. doi: 10.1016/j.mimet.2017.06.004.
- ALVES, P.M. *et al.* Antibiofilm activity of triclosan and essential oils in cosmetic formulations against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Microbiology*, v. 131, 2021.
- ALVES, T.M.A. *et al.* Biological screening of Brazilian medicinal plants. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 95, p. 367, 2000. doi: 10.1590/S0074-02762000000300012.
- ARAÚJO, T.O. *et al.* Agentes patogênicos e fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde em ambiente hospitalar: revisão integrativa da literatura [trabalho de conclusão de curso]. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande, 2023.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE - CLSI. M7-A9 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 9. ed. Wayne: CLSI, 2012.
- COSTA, E.M. *et al.* A comprehensive study into the impact of a chitosan mouthwash upon oral microorganism's biofilm formation *in vitro*. *Carbohydrate Polymers*, v. 101, p. 1081, 2014. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.09.041.
- CRUZ, J.N. *et al.* *In Silico* evaluation of the antimicrobial activity of thymol: major compounds in the essential oil of *Lippia thymoides* mart. & Schauer (Verbenaceae). *Molecules*, v. 27, p. 4768, 2022. doi: 10.3390/molecules27154768.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Washington: FDA, 2016.
- FERNANDES, L. *et al.* Effect of vapor-phase oregano essential oil on resistant *Candida* species biofilms: mechanisms of action. *Microbiology Spectrum*, v. 11, e0512422, 2023. doi: 10.1128/spectrum.05124-22.
- FLEMMING, H.-C. *et al.* Biofilms for environmental protection and management. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, v. 9, 2021.
- GUEDES, E.M. *et al.* Biofilm formation in *Staphylococcus aureus*: mechanisms, regulation, and clinical relevance. *Pathogens*, v. 13, p. 40, 2024.
- GUPTA, P. *et al.* Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: genetics, mechanisms, and clinical challenges. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, p. 1178456, 2023.
- HAMADA, Y. *et al.* Increased incidence and plasma-biofilm formation ability of SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from patients with bacteremia. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 11, 2021. doi: 10.3389/jcimb.2021.602833.
- HAMDY, R.F. *et al.* β -lactam resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the role of PBP2a. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 32, e00020-19, 2019.
- HORTON, M.V. *et al.* *Candida auris* forms high-burden biofilms in skin niche conditions and on porcine skin. *mSphere*, v. 5, e00910, 2020. doi: 10.1128/mSphere.00910-19.
- HUGHES, G. & WEBBER, M.A. Novel approaches to the treatment of bacterial biofilm infections. *British Journal of Pharmacology*, v. 174, p. 2237, 2017. doi: 10.1111/bph.13706.
- JIMOH, A.A. *et al.* Do biosurfactants as anti-biofilm agents have a future in clinical applications? *Frontiers in Microbiology*, v. 11, 2023. doi: 10.3389/fbioe.2023.1244595.
- O'GARA, J.P. Into the storm: chasing the opportunistic pathogen *Staphylococcus aureus* from skin colonisation to life-threatening infections. *Environmental Microbiology*, v. 19, p. 3823, 2017. doi: 10.1111/1462-2920.13833.
- PARK, S.Y. *et al.* The effect of antimicrobial hand soaps on skin microbiota and infection prevention. *American Journal of Infection Control*, v. 50, p. 653, 2022.
- PIERCE, C.G. *et al.* A 96 well microtiter plate-based method for monitoring formation and antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms. *Journal of Visualized Experiments*, n. 44, p. 2287, 2010. doi: 10.3791/2287.
- ROSENBERG, M. *et al.* Propidium iodide staining underestimates viability of adherent bacterial cells. *Scientific Reports*, v. 9, p. 6483, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-42906-3.
- SAHOO, D. *et al.* Role of surfactants and emulsifiers in antibiofilm activity: implications for antimicrobial therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 204, p. 111819, 2021.
- STIEFEL, P. *et al.* Critical aspects of using bacterial cell viability assays with the fluorophores SYTO9 and propidium iodide. *BMC Microbiology*, v. 15, p. 36, 2015. doi: 10.1186/s12866-015-0376-x.

TAYLOR, T.A. & UNAKAL, C.G. *Staphylococcus aureus*. StatPearls, 2019.

TOUAITIA, M. *et al.* *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and management. Microbial Pathogenesis, v. 194, p. 106910, 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2024.

YANG, X. *et al.* Antibacterial activity and mechanisms of α -terpineol against foodborne pathogenic bacteria. Applied Microbiology and Biotechnology, v. 107, p. 6641, 2023. doi: 10.1007/s00253-023-12737-4.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 7

IMPACTOS MICROBIOLÓGICOS E TECNOLÓGICOS POR CONTAMINAÇÃO DE *STAPHYLOCOCCUS* SPP. NO LEITE E DERIVADOS

ANNA BEATRIZ ALVES DE LIMA¹
TAINÁ MARQUES BERTUZZI¹
MARIA CLARA CABRAL HONOR CATTANEO¹
CAMILA SAMPAIO MOREIRA¹
JOSIANE SILVA GONÇALVES¹
FÁBIO SOUZA ANANIAS OLIVEIRA¹
JOÃO GUILHERME BEZERRA CAETANO¹
ANA LARISSA DA SILVA SANTOS¹
BRENO BEZERRA ARAGÃO²

1. Discente - Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri.

2. Docente - Doutorado em Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri.

Palavras-chave

Bactéria; Laticínio; Segurança Alimentar.

DOI

10.59290/1197290072

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A cadeia produtiva do leite é uma das mais importantes do complexo agroindustrial brasileiro, produzindo aproximadamente 34,0 bilhões de litros de leite por ano, provenientes do maior rebanho comercial do mundo (EMBRAPA, 2024). O elevado valor nutricional do leite, devido às suas proteínas, gorduras, carboidratos, vitaminas e sais minerais, contribuiu para o aumento do consumo de laticínios (COSTA *et al.*, 2019). Entretanto, segundo Oliveira *et al.* (2025), a qualidade dos produtos lácteos é frequentemente comprometida pela ocorrência de mastite bovina, uma inflamação da glândula mamária que se configura como a enfermidade de maior impacto na pecuária leiteira, responsável por significativas perdas econômicas, prejuízos tecnológicos na indústria de lácteos e consequências para a saúde pública, devido à presença de bactérias patogênicas.

Dentre os agentes etiológicos associados à mastite, o *Staphylococcus* é um dos gêneros bacterianos mais comuns, responsáveis por surtos de intoxicação alimentar. As peculiaridades do seu habitat tornam sua presença largamente distribuída na natureza, sendo transmissíveis aos alimentos por manipuladores, na maioria, portadores assintomáticos, e pelos animais, principalmente o gado leiteiro acometido (STAMFORD *et al.*, 2006).

Conforme Kou *et al.* (2021), o *Staphylococcus aureus* causa uma variedade de manifestações clínicas nos animais, desde lesões cutâneas superficiais locais leves até doenças invasivas graves, podendo até mesmo ameaçar a vida. Os sintomas e a gravidade das infecções estão relacionados a fatores de virulência. Entre eles, as enterotoxinas estafilocócicas (SEs), que são consideradas termooestáveis e podem chegar ao consumidor mesmo após pasteurização (GOTTARDI *et al.*, 2008). Ademais, a capacidade de

formar biofilmes, permite maior resistência a agentes sanitizantes, comprometendo equipamentos e superfícies da indústria de laticínios (ISRAEL *et al.*, 2022). Essas características reforçam a necessidade de medidas preventivas rigorosas durante produção, processamento e armazenamento do leite.

Outro fator é o uso indiscriminado ou inadequado de antimicrobianos que, além de promoverem a formação de bactérias resistentes, torna-se uma ameaça à saúde pública. Nesse sentido, tais substâncias limitam as opções de tratamento, bem como promovem a geração de resíduos no leite, devido ao não respeito ao período de carência, dificultando assim a fabricação dos subprodutos devido ao baixo rendimento da matéria-prima e, em humanos, desencadeando as reações alérgicas (LAMAITA *et al.*, 2005).

Nesse contexto, o objetivo deste estudo é compreender os impactos microbiológicos e tecnológicos decorrentes da contaminação por *Staphylococcus aureus* no leite e derivados, sendo essencial para subsidiar medidas de controle, garantir a inocuidade dos alimentos e preservar a saúde dos consumidores.

MÉTODO

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão de literatura sobre os impactos microbiológicos e tecnológicos ocasionados pela contaminação de *Staphylococcus spp.* em leite e derivados. A busca incluiu publicações disponíveis nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO, PubMed, *ScienceDirect*, Scopus e Portal de Periódicos CAPES, abrangendo o período entre 2005 e 2025.

Para a pesquisa bibliográfica, foram empregados descritores padronizados relacionados tanto ao agente etiológico quanto ao veículo de transmissão. Os termos selecionados

foram: “*Staphylococcus*”, “*Leite*” e “*Mastite*”. Para o refinamento dos resultados, os termos foram combinados por meio dos operadores AND e OR. Todos os descritores foram obtidos nos vocabulários controlados MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), reconhecidos pela padronização da terminologia científica.

Os critérios de inclusão definidos contemplaram: (a) artigos publicados nos idiomas português e inglês; (b) estudos disponíveis gratuitamente e em formato integral; e (c) trabalhos que abordassem diretamente a temática proposta. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados comentários, cartas ao editor e publicações que não correspondem ao objeto de estudo. A triagem foi realizada com filtros aplicados ao título, resumo e assunto.

Todos os artigos selecionados foram lidos integralmente, e as informações extraídas foram sistematizadas em planilha contendo ano de publicação, autores, base de dados e periódico de origem. Posteriormente, os dados foram compilados no *Microsoft Office Word* e analisados de forma a estabelecer correlações entre os parâmetros de interesse. A síntese dos achados foi realizada por meio de análise descritiva e quantitativa, sendo os resultados apresentados em formato dissertativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O gênero *Staphylococcus* apresenta grande capacidade de produção de fatores de virulência, os quais contribuem significativamente para sua patogenicidade e para a persistência em diferentes ambientes. Com isso, reconhece-se o potencial dessas bactérias em causar doenças transmitidas por alimentos, além de seu papel como um dos principais agentes envolvidos na mastite bovina (OLIVEIRA *et al.*, 2025).

Animais diagnosticados com mastite por *Staphylococcus* spp. constituem importante fonte de risco para a saúde pública, visto que podem transmitir esses microrganismos por meio do leite e de seus derivados. Nesse contexto, é evidente que algumas toxinas produzidas por *Staphylococcus aureus*, como as enterotoxinas, apresentam a característica de serem termoestáveis, resistindo tanto à pasteurização quanto à fervura, ocasionando intoxicações alimentares (OLIVEIRA *et al.*, 2025). Os sintomas e a gravidade das infecções provocadas por *S. aureus* estão diretamente associados a fatores de virulência, destacando-se as enterotoxinas estafilocócicas como os principais elementos responsáveis pelos casos de intoxicação alimentar (KOU *et al.*, 2021).

Essa espécie é classificada como um patógeno emergente com elevado índice de multiresistência aos antimicrobianos testados, podendo representar um fator de risco para a disseminação de bactérias resistentes por meio do leite e dos produtos lácteos destinados ao consumo humano (BRITO & COSTA, 2024).

Fatores de virulência

Os fatores de virulência do *Staphylococcus* spp. estão diretamente relacionados à sua capacidade de adaptação e persistência no hospedeiro, com destaque para a formação de biofilmes, que correspondem a comunidades constituídas por células sésseis, mono ou multi espécies, aderidas a um substrato e envolvidas por uma matriz de polímeros extracelulares, nas quais os microrganismos apresentam fenótipos, metabolismo, fisiologia e transcrição genética diferenciados (BOARI *et al.*, 2009). Esse mecanismo confere maior resistência às defesas imunológicas e aos antimicrobianos, favorecendo a disseminação da bactéria nos rebanhos, a redução da resposta imune do hospedeiro, além da ocorrência de

mastite clínica e infecções persistentes, resultando em expressivas perdas na produção leiteira (ISRAEL *et al.*, 2022).

A maioria das cepas de *Staphylococcus* spp. produz biofilmes em diferentes intensidades, verificando-se que cepas multirresistentes exibiram maior capacidade de formação de biofilmes. Outro aspecto importante foi observado na espécie *S. chromogenes*, sendo encontrada uma relação inversa entre a produção de biofilmes e a intensidade da reação ao *California Mastitis Test* (CMT), evidenciando uma capacidade de mascarar o diagnóstico dificultando o tratamento (ISRAEL *et al.*, 2022).

Alguns fatores de virulência dos estafilococos são associados à sua capacidade enterotoxigênica, dentre eles a produção de coagulase (SANTANA *et al.*, 2006). Esse potencial pode ser identificado também pelas características morfológicas das colônias, uma vez que as colônias típicas são negras, brilhantes em Ágar Baird-Parker, delimitadas e com dois halos, estando essas características associadas à produção de coagulase e, conseqüentemente, à potencial produção de enterotoxinas. Nesse sentido, destaca-se a espécie *Staphylococcus aureus*, pertencente à família *Micrococcaceae*, caracterizado por ser um coco gram-positivo, imóvel e frequentemente disposto em arranjos semelhantes a cachos de uva. Essa bactéria, além da coagulase positiva, também apresenta produção de toxinas, enzimas extracelulares e a própria capacidade de formar biofilmes, o que contribui para sua elevada patogenicidade e para a manutenção de quadros de mastite crônica nos rebanhos (SANTOS *et al.*, 2018).

Quanto aos estafilococos coagulase negativos, estes estão relacionados a diferentes tipos de infecções em humanos e animais. Embora produzam quantidades menores de enterotoxinas quando comparados ao *Staphylococcus au-*

reus, sua presença em alimentos ainda representa risco e não deve ser desconsiderada em casos de surtos de intoxicação alimentar (SANTANA *et al.*, 2006).

Enterotoxigenicidade

A enterotoxigenicidade do gênero *Staphylococcus* está relacionada à capacidade dessas bactérias de produzirem diversas enterotoxinas. Dentre elas, evidenciam-se 18 enterotoxinas sorologicamente distintas, incluindo EEA, EEB, EEC1, EEC2, EEC3, EED, EEG, EER e EEU (SANTANA *et al.*, 2006). A intoxicação alimentar estafilocócica ocorre pela ingestão dessas toxinas produzidas durante a multiplicação bacteriana nos alimentos, por serem termooestáveis e permanecem ativas mesmo após o cozimento, o que favorece a ocorrência de surtos, configurando risco importante à saúde pública (STAMFORD *et al.*, 2006).

As espécies *S. aureus* e *S. intermedius* estão entre as principais produtoras de enterotoxinas e são frequentemente relacionadas a surtos de intoxicação alimentar. O *Staphylococcus aureus* possui ampla distribuição na natureza e pode ser transmitido ao leite por diferentes vias, incluindo falhas na manipulação e a presença de animais infectados, em especial bovinos com mastite (LAMAITA *et al.*, 2005).

O leite e seus derivados são considerados excelentes meios para o crescimento de microrganismos desejáveis, patogênicos e deteriorantes, representando importante via de transmissão de estafilococos enterotoxigênicos (LAMAITA *et al.*, 2005). A elevada frequência de surtos relacionados a esses produtos está associada à baixa qualidade do leite cru, somada à manipulação inadequada durante a produção, armazenamento e comercialização. Dentre as espécies de *Staphylococcus* isoladas do leite e derivados, destacam-se *S.*

chromogenes, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. xylosus*, *S. lentus*, *S. scuri*, *S. simulans*, *S. cohnii*, *S. carnosus*, *S. hominis*, *S. haemolyticus* e *S. warneri*. Além disso, as *Staphylococcus* coagulase negativa são passíveis de detecção em mastites, sendo mais comum encontrá-las em cabras do que em vacas ou ovelhas (SANTANA *et al.*, 2006).

O período de incubação da intoxicação alimentar causada por SEs é relativamente curto, variando de 15 minutos a 6 horas após a ingestão do alimento contaminado, o que evidencia a velocidade de aparecimento dos sintomas, incluindo vômitos, diarreia e outros sinais clínicos. Além disso, a gravidade das manifestações clínicas depende diretamente da susceptibilidade individual, sendo mais intensa em recém-nascidos, idosos e pessoas acometidas por doenças crônicas ou imunossupressoras (LAMAITA *et al.*, 2005). Portanto, todos os alimentos deveriam ser objeto de exames microbiológicos, pois tais análises refletem as condições higiênicas de produção (STAMFORD *et al.*, 2006).

Resistência antimicrobiana

O elevado número de cepas de *S. chromogenes* com resistência a múltiplas drogas, aliado a uma reação mais baixa no teste CMT, evidencia que tais microrganismos dificultam não apenas o tratamento, mas também podem mascarar o diagnóstico realizado em campo. Esse conjunto de características contribui de forma significativa para que essa espécie se destaque e consiga se disseminar em maior intensidade dentro dos rebanhos, trazendo prejuízos e obstáculos adicionais ao manejo sanitário (ISRAEL *et al.*, 2022). Além disso, observa-se que a resistência antimicrobiana, intensificada pelo uso indiscriminado de antibióticos e pelas falhas no manejo, constitui um dos principais entraves ao sucesso da antibioticoterapia na mas-

tite. Essa associação entre práticas inadequadas e pressão seletiva dos antimicrobianos pode favorecer a circulação de cepas resistentes no ambiente, comprometendo tanto a saúde animal quanto a saúde pública (MESQUITA *et al.*, 2019).

Outro aspecto relevante envolve a dificuldade de eliminação do *S. aureus* do ambiente intramamário por meio da terapia com antibióticos, que está relacionada a mecanismos de resistência bacteriana ou à sua capacidade de colonização do parênquima mamário, formando abscessos que impedem a ação eficaz do fármaco. Esse comportamento confere ao patógeno uma vantagem significativa em termos de persistência, prejudicando a resposta terapêutica esperada. Assim, como as medidas de controle e prevenção das mastites causadas por *S. aureus* e *Streptococcus agalactiae* apresentam particularidades distintas, ressalta-se a importância fundamental de um diagnóstico preciso para orientar a adoção de estratégias direcionadas e adequadas a cada agente específico (SOARES, 2021).

O impacto da resistência antimicrobiana não se limita ao campo animal, tornando-se também uma séria ameaça à saúde pública. Isso porque ela restringe as opções de tratamento, além de estar relacionada à presença de resíduos no leite, especialmente quando não é respeitado o período de carência. Tal cenário afeta a fabricação de subprodutos, reduzindo o rendimento da matéria-prima e podendo ainda provocar reações alérgicas em humanos. Diante disso, a realização do antibiograma adquire papel essencial, pois auxilia na escolha racional do antimicrobiano, minimiza os riscos de desenvolvimento de resistência e contribui para a redução dos custos terapêuticos. Paralelamente, surgem propostas alternativas promissoras, como a ozonioterapia, que se apresentam como opções interessantes quando

comparadas às terapias antimicrobianas convencionais (OLIVEIRA *et al.*, 2025).

Mastite por *Staphylococcus spp.*

A mastite bovina é reconhecida como uma enfermidade de grande relevância para os rebanhos leiteiros em nível global, sendo responsável por perdas expressivas na produção de leite. Entre os agentes causadores, o gênero *Staphylococcus* ocupa posição de destaque, sobretudo a espécie *Staphylococcus aureus*, frequentemente observada como a principal responsável pelos casos da doença (ISRAEL *et al.*, 2022). A estratégia terapêutica mais utilizada para o combate à mastite infecciosa é a administração de antimicrobianos, seja por infusão intramamária ou por meio de injeções intramusculares. Quando bem conduzida, essa prática reduz a carga microbiana presente no leite, favorece o aumento do número de quartos mamários saudáveis, melhora o bem-estar animal e reduz a quantidade de vacas infectadas nas propriedades. Contudo, o uso excessivo e, muitas vezes, sem supervisão profissional, tem promovido o crescimento de bactérias com perfil de resistência a múltiplas drogas (MDR), impactando negativamente tanto o tratamento quanto a produtividade leiteira (BRITO & COSTA, 2024).

Entre os patógenos envolvidos, *Staphylococcus aureus* é apontado como um dos principais responsáveis pela mastite contagiosa, cuja transmissão ocorre principalmente durante o processo de ordenha. Esse microrganismo apresenta alta prevalência tanto em casos de mastite clínica quanto subclínica, sendo capaz de provocar infecções crônicas da glândula mamária e atuar como um reservatório de agentes infecciosos, favorecendo sua persistência nos rebanhos (BRITO & COSTA, 2024). Nesse contexto, considerando a importância econômica e os riscos associados à mastite, destaca-se a necessidade contínua de monitoramento dos agentes

etiológicos mais comuns, assim como a avaliação dos índices de resistência apresentados por esses patógenos. Esse acompanhamento permite compreender melhor a dinâmica de resistência bem como subsidia a formulação de protocolos terapêuticos mais eficazes para o controle da enfermidade (MESQUITA *et al.*, 2019).

Além de *S. aureus*, outro microrganismo de grande relevância é o *Streptococcus agalactiae*, amplamente reconhecido como um dos principais agentes causadores da mastite bovina. Essa bactéria apresenta elevada capacidade de adesão e colonização do tecido mamário, promovendo a formação de biofilmes, o que dificulta a ação dos antimicrobianos. Essa habilidade de se proteger dentro de estruturas organizadas torna o tratamento ainda mais complexo e desafiador. Dessa forma, a mastite causada por *S. agalactiae* não apenas representa prejuízos em termos de quantidade e qualidade do leite, como também eleva os custos com terapias, exigindo medidas de prevenção e monitoramento contínuo para minimizar os danos (PEDROSO *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Este estudo evidencia que a contaminação de leite e derivados por *Staphylococcus spp.* está diretamente relacionada à ocorrência de mastite bovina, gerando impactos econômicos significativos, redução da qualidade e do rendimento da matéria-prima, além de riscos à saúde pública devido à produção de enterotoxinas termoestáveis e ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

Observou-se ainda que a capacidade de formar biofilmes confere maior persistência do patógeno nos rebanhos e nas indústrias, dificultando o seu controle. Esses achados refor-

çam a necessidade de adoção de medidas preventivas e de manejo adequado, bem como do uso racional de antimicrobianos. Como perspectiva, recomenda-se a realização de novos estudos voltados para alternativas terapêuticas e

estratégias inovadoras de controle microbiológico, capazes de minimizar a disseminação de cepas resistentes e de garantir a segurança alimentar e a sustentabilidade da cadeia produtiva do leite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOARI, C.A. *et al.* Formação de biofilme em aço inoxidável por *Aeromonas hydrophila* e *Staphylococcus aureus* usando leite e diferentes condições de cultivo. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, v. 29, p. 886, 2009. doi: 10.1590/S0101-20612009000400029.
- BRITO, D.A.P. & COSTA, F.N. Antimicrobial resistance of bacterial agents of bovine mastitis from dairy properties in the metropolitan region of São Luís – MA. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, v. 25, 2024. doi: 10.1590/S1519-994020230033.
- COSTA, G.M. *et al.* Risk factors for high bulk milk somatic cell counts in dairy herds from Campos das Vertentes region, Minas Gerais State, Brazil: a case-control study. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 39, p. 606, 2019. doi: 10.1590/1678-5150-PVB-5826.
- EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA - EMBRAPA. Cadeia produtiva do leite vê cenário desafiador em 2024. Embrapa, 14 fev. 2024. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/86780410/cadeia-produtiva-do-leite-ve-cenario-desafiador-em-2024>. Acesso em: 28 set. 2025.
- GOTTARDI, C.P.T. *et al.* Qualidade higiênica de leite caprino por contagem de coliformes e estafilococos. *Ciência Rural*, v. 38, p. 743, 2008. doi: 10.1590/S0103-84782008000300023.
- ISRAEL, L.F.S. *et al.* Biofilm production by *Staphylococcus* spp. isolated from bovine mastitis in dairy herds in state of Acre, Brazil and its implications. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 74, p. 563, 2022. doi: 10.1590/1678-4162-12271.
- KOU, X. *et al.* Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from retail raw milk in Northern Xinjiang, China. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, 705947, 2021. doi: 10.3389/fmicb.2021.705947.
- LAMAITA, H.C. *et al.* Contagem de *Staphylococcus* sp. e detecção de enterotoxinas estafilocócicas e toxina da síndrome do choque tóxico em amostras de leite cru refrigerado. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 57, p. 702, 2005. doi: 10.1590/S0102-09352005000500017.
- MESQUITA, A.A. *et al.* *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae*: prevalence, resistance to antimicrobials, and their relationship with the milk quality of dairy cattle herds in Minas Gerais state, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 39, p. 308, 2019. doi: 10.1590/1678-5150-PVB-5821.
- OLIVEIRA, P.H.S. *et al.* Mastite bovina: impactos na qualidade do leite e riscos para saúde pública. In: CARVALHO, A.D. & LINS, J.G.G., organizadores. *Ciência veterinária aplicada: diagnósticos, tratamentos e produção animal*. São Paulo: Científica Digital, 2025.
- PEDROSO, R.P. *et al.* A mastite bovina e sua associação com a bactéria *Streptococcus agalactiae*. In: *Tudo é Ciência: Congresso Brasileiro de Ciências e Saberes Multidisciplinares*, n. 2, 2023. doi: 10.47385/tudoeciencia.1045.2023.
- SANTANA, E.H.W. *et al.* Estafilococos: morfologia das colônias, produção de coagulase e enterotoxina a, em amostras isoladas de leite cru refrigerado. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 27, p. 639, 2006.
- SANTOS, J.K. *et al.* Caracterização fenotípica de biofilme e resistência antimicrobiana de estafilococos coagulase positiva presentes em leite pasteurizado sob inspeção estadual. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, v. 12, p. 190, 2018.
- SOARES, L.A.P. Implicações no diagnóstico da mastite subclínica bovina de vacas em lactação coinfectadas por *Streptococcus agalactiae* e *Staphylococcus aureus* [dissertação]. Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, 2021.
- STAMFORD, T.L.M. *et al.* Enterotoxigenicidade de *Staphylococcus* spp. isolados de leite in natura. *Food Science and Technology*, v. 26, p. 41, 2006. doi: 10.1590/S0101-20612006000100007.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 8

FILARIOSE: IMUNIDADE E CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

DOUGLAS YAN NOVAIS FREITAS BITENCOURT¹

1. Discente – Medicina da Universidade Tiradentes, Campus Estância.

Palavras-chave

Filariose Linfática; Imunologia; Saúde Pública.



DOI

10.59290/0624010941

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A filariose linfática (FL), popularmente conhecida como elefantíase, é uma doença tropical negligenciada (DTN) que representa um dos maiores problemas de saúde pública em regiões tropicais e subtropicais. Classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a segunda principal causa parasitária de incapacidade no mundo, a FL é responsável por uma perda estimada em mais de 5,5 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), uma medida que combina os anos de vida perdidos por morte prematura com os anos vividos com as sequelas da doença. Embora os programas de controle globais tenham feito progressos notáveis, o impacto da doença ainda se faz presente: em 2018, estimava-se que 51 milhões de pessoas ainda estavam infectadas, uma redução de 74% desde o início do programa global em 2000, mas com pelo menos 36 milhões de indivíduos sofrendo com as manifestações crônicas da doença, como linfedema e hidrocele (OMS, 2024). Não obstante, o impacto socioeconômico é enorme, tendo 40 milhões de pessoas permanentemente desfiguradas ou incapacitadas, unindo dor física, estigma social e perdas financeiras (LOURENS & FERRELL, 2019; BABU & NUTMAN, 2014).

A doença é causada por três espécies de nematódeos filariais: *Wuchereria bancrofti*, que é a responsável por 90% de todos os casos mundialmente; *Brugia malayi*, que causa a maioria dos casos restantes no Sudeste Asiático; e *Brugia timori*, encontrada em ilhas da Indonésia (BABU & NUTMAN, 2014). A infecção é transmitida pela picada de mosquitos de diversos gêneros (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex*), que depositam larvas infectantes (L3) na pele do hospedeiro humano (OMS, 2024). Uma vez no corpo, as larvas migram para os vasos linfáticos, onde maturam em vermes adultos que vivem

por anos, acasalam e liberam milhões de descendentes, as microfilárias, na corrente sanguínea perpetuando o ciclo de transmissão (BABU & NUTMAN, 2014).

A relação entre o parasita e o sistema imune do hospedeiro é o fator determinante tanto para a sobrevivência do verme quanto para a patogênese da doença. A infecção crônica induz uma resposta imune poderosa, mas, ao mesmo tempo, os parasitas desenvolvem mecanismos para modular e suprimir essa resposta, o que garante a permanência por longos períodos. Essa interação é o que define o espectro clínico da doença, em que vemos ausência de sintomas em indivíduos com infecção ativa (microfilarêmicos) e formas mais graves em outros. É importante ressaltar que as manifestações clínicas mais severas não são causadas diretamente pela ação dos vermes vivos, mas são consequências de uma resposta inflamatória desregulada do hospedeiro, geralmente contra parasitas mortos ou em degeneração (BABU & NUTMAN, 2014).

Enfrentando essa endemia global, a OMS, através da Resolução WHA 50.29 de 1997, estabeleceu a meta de eliminar a FL como problema de saúde pública (BRASIL, 2024). Para isso, foi lançado em 2000 o Programa Global para Eliminação da Filariose Linfática (GPELF), com uma estratégia de dois pilares: interromper a transmissão da doença através da administração massiva de medicamentos (MDA) para as populações em risco e manejar a morbidade para aliviar o sofrimento e prevenir a incapacidade nos pacientes já afetados (OMS, 2024; LOURENS & FERRELL, 2019). Com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da ONU, a meta foi atualizada para eliminar a transmissão até 2030, o que exige a contínua pesquisa por novas e melhores estratégias terapêuticas (RISCH *et al.*, 2021). No Brasil, após a interrupção bem-sucedida da transmissão em

sua última área endêmica, a Região Metropolitana do Recife, o país entrou em fase de validação da eliminação junto à OMS, e o foco da saúde pública nacional voltou-se para a vigilância pós-eliminação e a estruturação de uma linha de cuidado contínuo para os portadores de sequelas (BRASIL, 2024).

Este capítulo visa, portanto, realizar uma revisão aprofundada e integrativa da literatura, utilizando como base os artigos e documentos fornecidos, para desvendar a relação entre a filariose, a resposta imune e suas consequências clínicas. Serão detalhados os mecanismos imunológicos que governam a infecção crônica e a patologia, o espectro das manifestações clínicas e sua base imunopatológica, e as estratégias atuais e futuras para diagnóstico, tratamento e controle, conectando a ciência básica à prática clínica e às políticas de saúde pública.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre agosto e setembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados eletrônicas PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), além de documentos oficiais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde do Brasil. Foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês: "Filariose Linfática" (*Lymphatic Filariasis*), "Imunologia" (*Immunology*), "*Wuchereria bancrofti*", "Resposta Th2" (*Th2 Response*) e "Linfedema" (*Lymphedema*).

Os critérios de inclusão definidos para a seleção foram: artigos em português e inglês; publicados no período de 2014 a 2024; que abordassem diretamente a imunopatogênese, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento da filariose linfática; estudos do tipo revisão,

artigos originais e documentos oficiais de saúde pública. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e aqueles que não se alinhavam diretamente à proposta estudada.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram nove publicações que foram submetidas à leitura minuciosa para a coleta e extração dos dados. Os resultados foram organizados e apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas que abordam a etiologia e ciclo de vida do parasita, a resposta imune do hospedeiro, as manifestações clínicas e sua base imunopatológica, e as estratégias de diagnóstico e controle da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O parasita: etiologia e ciclo de vida

A compreensão da filariose linfática requer o conhecimento aprofundado de seu agente etiológico e do ciclo de vida que o perpetua, envolvendo uma complexa interação entre o parasita, o hospedeiro humano e o inseto vetor.

Agentes etiológicos e distribuição geográfica

A filariose linfática é causada por três espécies de nematódeos filariais: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*. A *Wuchereria bancrofti* é a espécie de maior relevância epidemiológica, sendo responsável por aproximadamente 90% de todos os casos mundialmente e tendo o ser humano como seu único hospedeiro definitivo conhecido. Sua distribuição é vasta, abrangendo regiões tropicais e subtropicais da Ásia, África, Pacífico Ocidental e partes do Caribe e da América do Sul. As outras duas espécies têm uma distribuição geográfica mais restrita: a *Brugia malayi* causa a maioria dos casos, concentrados no Sudeste Asiático, enquanto a *Brugia timori* é encontrada apenas

em algumas ilhas da Indonésia (BABU & NUTMAN, 2014; LOURENS & FERRELL, 2019).

O ciclo de vida e a transmissão

O parasita possui um ciclo de vida heteroxênico, que necessita de dois hospedeiros para se completar: o ser humano (hospedeiro definitivo) e um mosquito hematófago (hospedeiro intermediário e vetor). A transmissão é realizada por fêmeas de mosquitos de diversos gêneros, cujos hábitos determinam os padrões epidemiológicos da doença. Os principais vetores incluem o gênero *Culex*, amplamente disseminado em áreas urbanas e semiurbanas; o *Anopheles*, encontrado principalmente em áreas rurais; e o *Aedes*, predominante em ilhas endêmicas do Pacífico (OMS, 2024). No Brasil, especificamente, o principal vetor identificado é o *Culex quinquefasciatus*, um mosquito com ampla distribuição no território nacional (BRASIL, 2024).

O ciclo de transmissão (**Figura 8.1**) pode ser detalhado nos seguintes passos:

- Infecção do hospedeiro humano: o ciclo se inicia quando um mosquito infectado, ao realizar o repasto sanguíneo, deposita larvas infectantes no estágio três (L3) sobre a pele do indivíduo. As larvas então penetram ativamente no corpo através da ferida da picada (LOURENS & FERRELL, 2019).

- Maturação no sistema linfático: uma vez dentro do corpo, as larvas migram para os vasos linfáticos aferentes, onde, ao longo de 6 a 12 meses, passam por mudas para o estágio L4 e, finalmente, maturam em vermes adultos, machos e fêmeas (LOURENS & FERRELL, 2019; BABU & NUTMAN, 2014).

- Vida adulta e reprodução: os vermes adultos se alojam nos vasos e linfonodos, onde podem viver por aproximadamente 6 a 8 anos (OMS, 2024). Após o acasalamento, as fêmeas

produzem uma quantidade massiva de descendentes embrionários, chamados de microfilárias (Mf), podendo liberar até 10 mil por dia e, consequentemente, milhões ao longo de sua vida na corrente sanguínea (LOURENS & FERRELL, 2019).

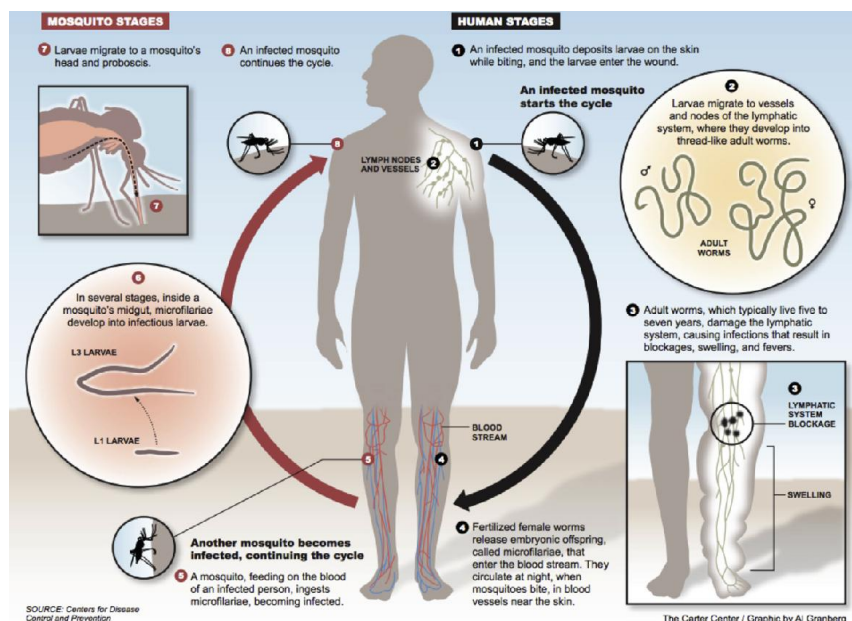
- Periodicidade das microfilárias: as Mf de *W. bancrofti* exibem um comportamento rítmico notável conhecido como periodicidade noturna. Elas circulam em maior concentração no sangue periférico durante a noite, com pico de parasitemia geralmente entre 23h e 1h da manhã, um padrão sincronizado com o período de maior atividade alimentar do mosquito vetor (BRASIL, 2024). Embora a periodicidade noturna seja a mais comum, em algumas regiões, como nas ilhas do Pacífico onde o vetor é diurno, as Mf se adaptaram e exibem periodicidade diurna (LOURENS & FERRELL, 2019).

- Infecção do mosquito: um mosquito não infectado ingere as Mf ao se alimentar do sangue de uma pessoa com microfilaremia. Dentro do inseto, as Mf passam por novos estágios de desenvolvimento, transformando-se novamente em larvas infectantes (L3) em um período de 10 a 12 dias. Neste ponto, o mosquito está apto a transmitir o parasita, fechando o ciclo (LOURENS & FERRELL, 2019).

Fatores que influenciam a transmissão

A transmissão da FL em uma comunidade é um processo relativamente ineficiente, que depende de uma confluência de fatores. A probabilidade de perpetuação do ciclo é influenciada diretamente pela prevalência de indivíduos infectados na população, pela densidade de microfilárias no sangue desses indivíduos, pela densidade populacional do mosquito vetor e pela frequência de contato entre humanos e mosquitos infectados.

Figura 8.1 Ciclo de vida da filariose linfática



Nota: O ciclo se alterna entre o mosquito vetor e o hospedeiro humano, com diferentes estágios de desenvolvimento do parasita em cada um. **Fonte:** Adaptado de LOURENS & FERRELL, 2019.

Por essa razão, a infecção não é adquirida com uma única picada; são necessárias exposições repetidas e contínuas ao longo de meses ou anos para que uma infecção se estabeleça com sucesso. Isso explica por que turistas ou visitantes de curta duração em áreas endêmicas raramente adquirem a doença, enquanto os residentes estão sob risco constante. Além disso, evidências crescentes apontam que a transmissão ocorre predominantemente na infância, ainda que as manifestações clínicas mais graves, como o linfedema e a elefantíase, só se tornem aparentes na adolescência ou na vida adulta (LOURENS & FERRELL, 2019).

Mecanismos de evasão e imunorregulação

A característica definidora de uma infecção filarial crônica é a conversão dessa resposta Th2 efetora em um perfil modificado, dominado por um forte componente regulatório. Essa modulação resulta em um estado de hiporresponsividade de células T antígeno-específica, crucial para a manutenção da infecção de longa

duração, muitas vezes com altas cargas parasitárias. Este estado de tolerância é ativamente induzido pelo parasita através de múltiplas estratégias (BABU & NUTMAN, 2014).

A expansão de células T reguladoras (Tregs), tanto naturais quanto adaptativas, é um mecanismo central. Estudos em modelos murinos demonstram que a depleção de Tregs reverte a hiporresponsividade e leva à eliminação dos parasitas, confirmando seu papel na sobrevivência do verme. Essas Tregs, juntamente com outras células, produzem grandes quantidades das citocinas imunossupressoras IL-10 e fator de crescimento transformador beta (TGF- β). A neutralização *in vitro* dessas duas citocinas restaura parcialmente a capacidade de proliferação das células T de indivíduos infectados, demonstrando seu papel direto na supressão imune (BABU & NUTMAN, 2014).

Os macrófagos alternativamente ativados (M2) também são peças-chave. Induzidos por IL-4 e IL-13, eles expressam a enzima arginase-1 (em vez de óxido nítrico sintase, típica de macrófagos pró-inflamatórios) e desempenham

um papel duplo: participam do reparo tecidual, limitando o dano causado pela inflamação, mas também contribuem ativamente para a supressão imune através da produção de IL-10, TGF- β e da expressão do ligante inibitório PD-L2 (BABU & NUTMAN, 2014).

Além de modular as células do hospedeiro, os parasitas secretam uma vasta gama de produtos de excreção/secreção (ES) com potente atividade imunomoduladora. Moléculas como a fosforilcolina (PC), presente no produto ES-62, podem condicionar diretamente as células dendríticas (APCs) a inibir respostas Th1 e promover o perfil Th2/regulatório. O genoma do parasita também codifica para moléculas que mimetizam ou antagonizam citocinas e quimiocinas humanas, como homólogos de TGF- β e fator inibidor de migração de macrófagos (MIF), além de inibidores de protease (serpinas, cistatinas) que interferem no processamento e apresentação de antígenos (BABU & NUTMAN, 2014).

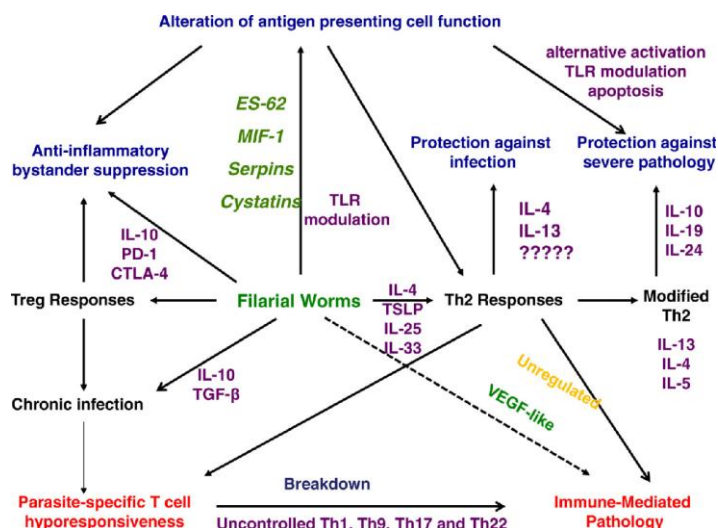
O fator Wolbachia e a imunidade inata

A maioria dos filarídeos humanos abriga um endossimbionte bacteriano obrigatório do gê-

nero Wolbachia, que é essencial para a sobrevivência e fertilidade do verme. Esta bactéria representa um potente estímulo inflamatório para o hospedeiro. Seus produtos, como lipopeptídeos, são reconhecidos por receptores da imunidade inata, principalmente os receptores *toll-like* (TLRs) 2 e 4. A liberação maciça de Wolbachia, especialmente quando os vermes morrem, desencadeia uma forte resposta inflamatória com o recrutamento de neutrófilos (AJENDRA & ALLEN, 2022).

O papel dos neutrófilos na filariose é ambivalente. Por um lado, seu acúmulo está implicado em patologias graves, como a ceratite (inflamação da córnea) na oncocercose e a formação de nódulos cutâneos. Por outro lado, eles são cruciais para a defesa inicial contra as larvas infectantes (L3) na pele, um processo dependente do receptor NOD2 e da citocina IL-6. Os neutrófilos podem exercer sua função efetora através da formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) em resposta à Wolbachia, e pela liberação de proteínas como as calgranulinas (S100A8/A9), que demonstraram ter atividade filaricida *in vitro* (AJENDRA & ALLEN, 2022).

Figura 8.2 Regulação da resposta imune na infecção filarial



Nota: A infecção induz uma resposta Th2, mas também ativa mecanismos regulatórios (Tregs, IL-10) que levam à hiporresponsividade e infecção crônica. Uma falha nessa regulação resulta em inflamação descontrolada (Th1/Th17) e patologia. **Fonte:** Adaptado de BABU & NUTMAN, 2014.

O efeito "bystander": imunomodulação e coinfeções

A poderosa modulação imune sistêmica induzida pelos helmintos, alinhada à "Hipótese da Higiene", tem profundos efeitos "bystander" (em espectadores), alterando a resposta a outros patógenos, vacinas e condições autoimunes. O ambiente Th2/regulatório dominante suprime a resposta Th1 (mediada por IFN- γ), que é essencial para o controle de patógenos intracelulares. Em indivíduos com coinfeção por *Mycobacterium tuberculosis*, por exemplo, a presença de filária pode diminuir a reatividade aos testes de tuberculina, suprimir a produção de citocinas Th1 e Th17 específicas para o Mtb e, consequentemente, prejudicar a eficácia da vacina BCG (BABU & NUTMAN, 2016; BERBUDI *et al.*, 2016).

Por outro lado, essa mesma capacidade anti-inflamatória parece ter um efeito protetor em doenças metabólicas. O diabetes tipo 2 está associado a um estado de inflamação crônica de baixo grau, impulsionado por macrófagos pró-inflamatórios no tecido adiposo. Estudos epidemiológicos na Índia e na China mostraram uma correlação inversa entre a prevalência de infecções por helmintos (incluindo filária) e o diagnóstico de diabetes tipo 1 e 2. Modelos animais confirmam que a infecção por helmintos promove um aumento de eosinófilos e macrófagos M2 no tecido adiposo, melhorando a homeostase da glicose e a sensibilidade à insulina. Isso sugere que a imunomodulação filarial pode atenuar a inflamação metabólica, abrindo novas perspectivas de pesquisa terapêutica (BERBUDI *et al.*, 2016).

Manifestações clínicas e imunopatogênese

A interação entre o parasita, a Wolbachia e as diferentes facetas da resposta imune do hos-

pedeiro resulta em um amplo espectro de manifestações clínicas, que variam desde a ausência de sintomas até condições crônicas, incapacitantes e deformantes. A compreensão desse espectro requer a análise tanto das manifestações visíveis quanto dos processos imunológicos subjacentes que as governam.

O espectro clínico: do assintomático à elefantíase

A apresentação clínica da FL é heterogênea, podendo ser categorizada em três grandes grupos: assintomática, aguda e crônica (**Quadro 8.1**).

- Infecção assintomática (ou subclínica): contrariando a percepção popular, a forma mais comum de apresentação da filariose linfática é a assintomática. Indivíduos neste grupo, apesar de não apresentarem sinais externos da doença, frequentemente possuem altas cargas de microfíliarias (Mf) circulando no sangue, sendo os principais responsáveis pela perpetuação do ciclo de transmissão. É crucial notar que "assintomático" não significa ausência de dano. A maioria desses indivíduos já apresenta danos subclínicos e progressivos no sistema linfático, como dilatação dos vasos, além de hematúria e proteinúria, indicando comprometimento renal oculto (OMS, 2024; BABU & NUTMAN, 2014; LOURENS & FERRELL, 2019).

- Doença aguda: a fase aguda é marcada por episódios recorrentes de dermatolinfangioedemite (ADLA). Trata-se de uma inflamação intensa e localizada da pele, dos vasos linfáticos e dos linfonodos, caracterizada por um início súbito de febre alta, calafrios, dor severa e inchaço do membro ou da área genital afetada. Estes episódios são extremamente debilitantes, duram vários dias e são frequentemente desencadeados por infecções bacterianas ou fúngicas secundárias da pele. O dano linfático crônico

compromete a drenagem e a defesa imunológica local, criando um ambiente propício para a proliferação desses microrganismos, o que gera um ciclo vicioso: cada episódio de ADLA causa mais dano linfático, que, por sua vez, aumenta a suscetibilidade a novos episódios (LOURENS & FERRELL, 2019; OMS, 2024).

- Doença crônica: com a progressão do dano linfático ao longo de anos, surgem as manifestações crônicas, que são irreversíveis e incapacitantes.

- Linfedema e elefantíase: o linfedema é o acúmulo de líquido rico em proteínas nos tecidos, causado pela falha do sistema linfático em drená-lo adequadamente. Geralmente afeta pernas e braços. Com o tempo, a estagnação desse fluido promove fibrose, deposição de gordura e espessamento da pele (hiperqueratose). Essa progressão leva à elefantíase, uma condição deformante na qual o membro afetado aumenta grotescamente de tamanho, com a pele se tornando endurecida, seca e com aspecto verrucoso, formando dobras que favorecem ainda mais

as infecções secundárias (OMS, 2024; LOURENS & FERRELL, 2019).

- Hidrocele e comprometimento urogenital: a hidrocele, um acúmulo de fluido na bolsa escrotal, é a manifestação crônica mais comum em homens infectados pela *W. bancrofti*. Além do inchaço, pode ser acompanhada pelo espessamento do cordão espermático. Outras complicações urogenitais incluem a quilúria, uma condição na qual a urina adquire um aspecto leitoso devido à presença de linfa, resultante da formação de fistulas entre o sistema linfático abdominal e o trato urinário (OMS, 2024; LOURENS & FERRELL, 2019).

- Eosinofilia pulmonar tropical (EPT): uma manifestação menos comum, a EPT é uma síndrome pulmonar causada por uma resposta imune exacerbada a microfilárias aprisionadas nos capilares dos pulmões. Caracteriza-se por níveis extremamente elevados de eosinófilos no sangue ($>3000/\mu\text{L}$), tosse noturna, sibilância e infiltrados pulmonares, sendo frequentemente confundida com asma ou tuberculose (LOURENS & FERRELL, 2019).

Quadro 8.1 Estágios da filariose linfática

Estágio clínico	Características principais	Perfil imunológico predominante
Assintomático	Microfilaremia presente, sem sintomas visíveis, mas com dano linfático e renal sub-clínico.	Resposta Th2 regulada, alta produção de IL-10 e Tregs, hiporresponsividade de células T.
Agudo	Episódios de febre, dor e inflamação local, geralmente por infecção bacteriana secundária.	Resposta inflamatória aguda inespecífica.
Crônico	Linfedema, elefantíase, hidrocele. Geralmente sem microfilaremia.	Falha na regulação, com respostas pró-inflamatórias (Th1/Th17) contra antígenos do parasita.

Fonte: Elaborado com base em BABU & NUTMAN, 2014; LOURENS & FERRELL, 2019; e OMS, 2024.

A base imunopatológica da doença crônica

É fundamental compreender que as manifestações crônicas da FL são, em sua essência, imunopatológicas. A doença grave não é causada diretamente pela atividade dos vermes vivos, mas pela resposta inflamatória do hospedeiro

aos parasitas mortos ou em degeneração. Indivíduos que mantêm o estado de hiporresponsividade imune regulatória (dominado por IL-10 e Tregs) permanecem em grande parte assintomáticos, tolerando a presença do parasita (LOURENS & FERRELL, 2019; BABU & NUTMAN, 2014).

Em contraste, os indivíduos que desenvolvem as formas graves da doença são aqueles que falham em montar ou sustentar essa resposta regulatória. Neles, a exposição aos antígenos parasitários desencadeia uma resposta imune pró-inflamatória descontrolada, com perfis Th1 (produtora de IFN- γ) e Th17 (produtora de IL-17). Estudos demonstram que pacientes com linfedema possuem frequências significativamente maiores de células Th1 e Th17 específicas para o antígeno, e uma frequência diminuída de células Th2, quando comparados a portadores assintomáticos. Biópsias dos tecidos afetados também revelam um infiltrado celular predominante de células T CD8+ ativadas, indicando uma resposta citotóxica local (BABU & NUTMAN, 2014).

Essa inflamação crônica e exacerbada causa o dano direto ao endotélio dos vasos linfáticos. A nível molecular, isso envolve múltiplos mecanismos:

- Angiogênese desregulada: pacientes com doença crônica apresentam níveis elevados de fatores de crescimento como VEGF-A e VEGF-C. Esses fatores promovem uma linfangiogênese (formação de novos vasos linfáticos) desorganizada e aumentam a permeabilidade vascular, contribuindo diretamente para o extravasamento de fluido e a formação de linfedema e hidrocele (BABU & NUTMAN, 2014).

- Fibrose e remodelamento tecidual: há um desequilíbrio na produção de metaloproteinases de matriz (MMPs) e de seus inibidores teciduais (TIMPs). Essa desregulação, associada a citocinas fibróticas como IL-13 e TGF- β , leva à deposição excessiva de colágeno e à fibrose, que obstrui permanentemente os vasos linfáticos (BABU & NUTMAN, 2014).

- Translocação microbiana: o dano à barreira linfática permite que produtos bacterianos (como lipopolissacarídeos - LPS) transloquem dos tecidos para a circulação sistêmica. Isso ser-

ve como uma nova fonte de ativação imune, gerando uma resposta de fase aguda com aumento de proteína C-reativa e citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6, criando um ciclo vicioso de inflamação que perpetua o dano tecidual (BABU & NUTMAN, 2014).

Diagnóstico, tratamento e controle

A abordagem da filariose linfática é multifacetada, envolvendo desde a identificação precisa de casos individuais até complexas estratégias de saúde pública em escala global, além da contínua busca por novas e mais eficazes ferramentas terapêuticas.

Estratégias diagnósticas: vantagens e limitações

O diagnóstico da FL evoluiu significativamente, passando de métodos laboratoriais complexos para testes rápidos de campo. A escolha do método depende do objetivo, seja a confirmação de uma infecção ativa individual ou o mapeamento epidemiológico de uma população.

- Exames parasitológicos: o método clássico e confirmatório de infecção ativa é a visualização de microfilárias (Mf) no sangue periférico através da técnica de gota espessa. Embora seja o padrão-ouro para detectar microfíremia, sua principal limitação é a necessidade de coleta de sangue noturna (idealmente entre 23h e 1h), devido à periodicidade do parasita, o que representa um grande desafio logístico para os serviços de saúde. Uma técnica mais sensível é a filtração venosa em membrana de policarbonato, que utiliza um volume maior de sangue (10 ml) e requer coleta noturna (BRASIL, 2024).

- Testes de antígeno: o diagnóstico foi revolucionado pela introdução de testes que detectam o antígeno circulante filarial (ACF), uma glicoproteína liberada pelos vermes adultos. O teste de cartão por imunocromatografia (ICT) e,

mais recentemente, o *filariasis test strip* (FTS) são testes rápidos de ponto de serviço que podem ser realizados a qualquer hora do dia. O FTS é atualmente o preferido pela OMS por ser mais sensível, ter maior estabilidade térmica e maior vida útil (LOURENS & FERRELL, 2019). A principal vantagem desses testes é a facilidade de uso em programas de mapeamento e vigilância em larga escala.

- Testes de anticorpos: a detecção de anticorpos antifilariais da classe IgG4 por meio de ensaios como o ELISA pode indicar exposição ao parasita. No entanto, sua utilidade para diagnosticar infecção ativa é limitada, pois os anticorpos podem permanecer detectáveis por um a dois anos após a cura da infecção, podendo gerar resultados falso-positivos nesse período (LOURENS & FERRELL, 2019).

- Ultrassonografia: a ultrassonografia de alta frequência é uma ferramenta valiosa para detectar a presença de vermes adultos vivos, especialmente nos vasos linfáticos da bolsa escrotal. O movimento constante dos vermes dentro dos vasos gera uma imagem característica denominada "dança filarial", que é patognomônica da infecção. Este método é particularmente útil para diagnosticar infecções em indivíduos amicrofilarêmicos (sem Mf no sangue), mas que

ainda abrigam vermes adultos (BRASIL, 2024; LOURENS & FERRELL, 2019).

A estratégia global de controle: pilares e desafios

O Programa Global para Eliminação da Filariose Linfática (GPELF) da OMS se baseia em dois pilares estratégicos (OMS, 2024):

- Interrupção da transmissão via MDA: o principal objetivo da MDA é reduzir a densidade de microfilárias no sangue de toda a população em risco a níveis tão baixos que a transmissão pelo mosquito se torne insustentável. Para isso, a OMS recomenda o tratamento anual de, no mínimo, 80% da população elegível por um período de 5 a 6 anos (OMS, 2024; LOURENS & FERRELL, 2019). Os regimes de tratamento variam conforme a coendemicidade com outras doenças parasitárias (OMS, 2024) (**Quadro 8.2**). No entanto, a MDA enfrenta enormes desafios operacionais e socioculturais. A adesão ao tratamento é frequentemente comprometida por falta de informação, mitos e rumores (como a crença de que os medicamentos causam infertilidade), medo de efeitos colaterais (geralmente leves e transitórios, como febre e tontura), e desconfiança em relação às equipes de saúde, especialmente em comunidades com pouca infraestrutura (LOURENS & FERRELL, 2019).

Quadro 8.2 Regimes de tratamento da filariose

Combinação de drogas	População elegível	Principais contraindicações
Dietilcarbamazina (DEC) e Albendazol	Populações em risco de FL sem oncocercose ou loíase	Coinfecção com oncocercose ou loíase, gravidez, crianças < 2 anos
Ivermectina e Albendazol	Populações em risco de FL com oncocercose	Coinfecção com loíase, gravidez, crianças < 15 kg
Albendazol (isolado)	Populações em risco de FL com loíase	Gravidez (1º trimestre), crianças < 2 anos

Fonte: Adaptado de LOURENS & FERRELL, 2019.

- Manejo da morbidade e prevenção da incapacidade (MMDP): para os milhões de pessoas que já vivem com sequelas da doença, a MDA

não reverte os danos. O segundo pilar do GPELF foca em aliviar o sofrimento e prevenir a progressão da doença através de um pacote

essencial de cuidados. Para o linfedema, a estratégia se baseia em medidas simples de autocuidado que os pacientes podem realizar em casa: higiene rigorosa do membro afetado com água e sabão, secagem cuidadosa, tratamento de pequenas feridas com cremes antissépticos, uso de calçados confortáveis para evitar lesões, e a prática de exercícios e elevação do membro para melhorar a drenagem linfática. Essas medidas são cruciais para prevenir os debilitantes episódios de ADLA. Para a hidrocele, o tratamento recomendado é a correção cirúrgica (OMS, 2024; LOURENS & FERRELL, 2019).

Novas fronteiras terapêuticas: a busca por um macrofilaricida

A maior lacuna no arsenal terapêutico atual contra a filariose é a ausência de um medicamento macrofilaricida – que mate os vermes adultos – que seja seguro, eficaz, de curta duração e administrável por via oral. Os fármacos da MDA são primariamente microfilaricidas, o que significa que, embora interrompam a transmissão, não curam o indivíduo, pois os vermes adultos continuam vivos por anos (RISCH *et al.*, 2021).

A fronteira mais promissora para superar esse desafio é a terapia anti-Wolbachia. A eliminação da bactéria endossimbionte com antibióticos, como a doxíciclina, leva à esterilização e à morte lenta e gradual dos vermes adultos. Essa abordagem tem a vantagem de ser macrofilaricida e de provocar menos reações inflamatórias adversas. O principal obstáculo é a duração do tratamento com doxíciclina (4 a 6 semanas), que o torna inviável para programas de MDA (RISCH *et al.*, 2021).

Atualmente, a pesquisa, que depende fortemente de modelos animais como a infecção de roedores por *Litomosoides sigmodontis*, está focada em duas frentes: (1) encontrar novos compostos anti-Wolbachia de ação mais rápida, co-

mo o ABBV-4083 e o Corallopyronin A; e (2) testar a eficácia de drogas macrofilaricidas de ação direta, como o oxfendazol (RISCH *et al.*, 2021).

O cenário brasileiro: vigilância pós-eliminação e manejo de casos

Com a transmissão da FL interrompida, o Brasil entrou na fase de vigilância pós-eliminação, e o Ministério da Saúde estabeleceu diretrizes claras na Nota Técnica Nº 15/2024. O foco agora é a detecção e investigação de qualquer caso suspeito para impedir a reintrodução da doença. O protocolo determina que todo caso suspeito deve passar por uma investigação clínico-epidemiológica e laboratorial rigorosa. As amostras biológicas devem ser encaminhadas, através do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado (Lacen), para o Serviço de Referência Nacional em Filarioses (SRNF/IAM/Fiocruz-PE) para confirmação (BRASIL, 2024).

O tratamento com dietilcarbamazina (DEC) é indicado apenas para casos com infecção ativa confirmada (presença de Mf ou de vermes adultos na ultrassonografia). Pacientes que apresentam morbidade crônica (linfedema, hidrocele), mas com exames negativos para infecção ativa, não devem receber tratamento com DEC. Estes pacientes devem ser encaminhados para o programa de manejo da morbidade, recebendo orientações de autocuidado, fisioterapia e, quando indicado, tratamento cirúrgico, sendo integrados à rede de cuidados contínuos do SUS (BRASIL, 2024).

CONCLUSÃO

A filariose linfática é uma doença imuno-mediada complexa, cuja eliminação como problema de saúde pública exige uma abordagem

integrada e multifacetada. A revisão aprofundada da literatura demonstra que a doença não é simplesmente o resultado da presença do parasita, mas da intrincada e dinâmica interação com o sistema imune do hospedeiro. A resposta imune, finamente regulada, dita todo o espectro clínico da infecção, desde a tolerância assintomática, que permite a perpetuação do ciclo de transmissão, até a incapacidade desfigurante, que resulta de uma falha catastrófica nessa regulação. Fica evidente que as consequências clínicas mais graves são de natureza imunopatológica, impulsionadas por respostas pró-inflamatórias Th1 e Th17 que emergem na ausência de um controle regulatório eficaz (BABU & NUTMAN, 2014).

O sucesso global no combate à doença depende da manutenção de estratégias de interrupção da transmissão, como a MDA, aliadas a um compromisso contínuo com o manejo da morbidade para os milhões de indivíduos que já sofrem com suas consequências crônicas. No entanto, os programas de controle enfrentam desafios significativos, incluindo a ausência de um

fármaco macrofilaricida de curta duração, as barreiras socioculturais que limitam a adesão à MDA e as complicações em áreas de coendemicidade com outros parasitas, como o *Loa loa*. A fronteira da pesquisa terapêutica reside na estratégia anti-Wolbachia, que se mostra promissora, mas ainda requer o desenvolvimento de compostos de ação mais rápida (RISCH *et al.*, 2021).

O Brasil, ao alcançar a interrupção da transmissão, serve como um exemplo de sucesso na aplicação das diretrizes globais, mas também destaca a importância crítica de uma vigilância epidemiológica e sanitária robusta para garantir que a doença não ressurgir (BRASIL, 2024). A contínua pesquisa por novas ferramentas terapêuticas, somada a uma compreensão cada vez mais profunda da interação parasita-hospedeiro e de seus efeitos sistêmicos, como o impacto em coinfeções e doenças metabólicas (BABU & NUTMAN, 2016; BERBUDI *et al.*, 2016), permanecem essenciais para alcançar a meta final de um mundo livre da filariose linfática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJENDRA, J. & ALLEN, J.E. Neutrophils: friend or foe in filariasis? *Parasite Immunology*, v. 44, e12918, 2022. doi: 10.1111/pim.12918.
- BABU, S. & NUTMAN, T.B. Immunology of lymphatic filariasis. *Parasite Immunology*, v. 36, p. 338, 2014. doi: 10.1111/pim.12081.
- BABU, S. & NUTMAN, T.B. Helminth-tuberculosis co-infection: an immunologic perspective. *Trends in Immunology*, v. 37, p. 597, 2016. doi: 10.1016/j.it.2016.07.005.
- BERBUDI, A. *et al.* Parasitic helminths and their beneficial impact on type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 32, p. 238, 2016. doi: 10.1002/dmrr.2673.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota Técnica N° 15/2024-CGHDE/DEDT/SVSA/MS. Orientações e recomendações para vigilância da filariose linfática, no contexto da pós-quebra da transmissão no Brasil. Brasília, 2024.
- LOURENS, G.B. & FERRELL, D.K. Lymphatic filariasis. *Nursing Clinics of North America*, v. 54, p. 181, 2019. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.007.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Lymphatic filariasis. Organização Mundial de Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>. Acesso em: 18 ago. 2025.
- RISCH, F. *et al.* Human filariasis-contributions of the *Litomosoides sigmodontis* and *Acanthocheilonema viteae* animal model. *Parasitology Research*, v. 120, p. 4125, 2021. doi: 10.1007/s00436-020-07026-2.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 9

ERLIQUIOSE MONOCÍTICA CANINA: REVISÃO DE LITERATURA

SANDRA CARVALHO MATOS DE OLIVEIRA¹
ALINE KELLY DE ARAÚJO COSTA VELAME FERREIRA¹
BEATRIZ DO NASCIMENTO BESERRA²
GIANCARLO BOMFIM RIBEIRO¹
JULY LIMA SILVA²
MÁRCIO DE OLIVEIRA RIBEIRO¹
VANESSA SILVA SANTANA¹
CARLA DAMIANA LEAL BISPO³
INÊS DOS SANTOS PEREIRA⁴
GABRIEL DA SILVA CORREIA³
IALLY DE ALMEIDA MOURA⁴
JAQUELINE QUEIROZ AMORIM BRANDÃO⁴
JUAN DARIO PUENTES SANTISTEBAN¹
TIAGO MARQUES DOS SANTOS⁵
WENDELL MARCELO DE SOUZA PERINOTTO⁵

1. Discente - Doutorado em Ciência Animal nos Trópicos da Universidade Federal da Bahia.
2. Discente - Mestrado em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz.
3. Discente - Mestrado em Zootecnia da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.
4. Discente - Doutorado em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz.
5. Docente - Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Palavras-chave
Cães; Ehrlichia Canis; Hemoparasitose.

DOI

10.59290/9290130425

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A transmissão de diversos patógenos por meio de vetores biológicos tem ampla prevalência no Brasil. Dentre eles, podemos destacar o carrapato marrom do cão, *Rhipicephalus sanguineus sensu lato*, sendo a linhagem tropical do mesmo *Rhipicephalus linnaei* amplamente distribuída no Brasil. Este carrapato pode transmitir, por exemplo, protozoários (*Babesia vogeli*, *Hepatozoon canis*), bactérias (*Anaplasma platys*) e outros patógenos, ressaltando no presente trabalho a transmissão da bactéria parasita intracelular obrigatória *Ehrlichia canis*, a qual ocasiona a erliquiose monocítica canina (EMC). Esta bactéria possui ainda potencial zoonótico, havendo relatos de infecções humanas com sinais clínicos inespecíficos ocasionadas pela mesma. A EMC não apresenta um sinal clínico patognomônico, sua sintomatologia relaciona-se principalmente com a predileção da bactéria *E. canis* em parasitar células mononucleares (monócitos) e como o organismo do hospedeiro reage a esta infecção, o que desencadeia sinais que diferem de acordo a fase em que a doença se encontra (subclínica, aguda e crônica) (PEREIRA *et al.*, 2025).

A EMC é comumente transmitida aos cães pela picada do carrapato *R. sanguineus* s. l., via transfusão sanguínea, ou ainda via transmissão transplacentária (PEREIRA *et al.*, 2025). Quanto às probabilidades de infecção, os indivíduos terão as mesmas chances de serem acometidos independentemente de sexo, idade ou raça, entretanto, é possível elencar como fatores que influenciam na maior incidência da EMC a suscetibilidade imunológica genética do cão, os fatores ambientais (condições climáticas propícias para proliferação de vetores e densidade populacional destes), se o animal vive ao ar livre ou semidomiciliado, as condições socioeconômicas dos tutores (saneamento irregular) e se o

animal possui um histórico de infestações por carrapatos (SILVA *et al.*, 2025).

Em estudo conduzido por Silva *et al.* (2025), sobre infecções ocasionadas por *E. canis* e *Anaplasma platys* na região semiárida do Brasil, os autores constataram que a maioria dos cães avaliados viviam em domicílios com histórico de infestação por carrapatos, e que no exame físico carrapatos foram encontrados em 50% (20/40) dos animais infectados com *E. canis*, em 59,4% (41/69) dos com *A. platys* e em 62,2% (23/37) dos animais coinfectados. Isto ressalta a importância de uma anamnese cuidadosa, tendo em vista que não localizar o vetor no animal durante o exame físico não o exime da possibilidade de haver uma infecção. Quanto mais vetores o animal apresenta, maiores são as chances da existência de múltiplas enfermidades. É importante salientar ainda que há altos índices de recidivas, sendo estas resultantes, na maior parte das vezes, da má conduta dos tutores (ministrando subdoses do medicamento ou em menos dias recomendados para tratamento que foram prescritos pelo médico veterinário, a não adesão aos ectoparasiticidas, bem como não adotar as medidas profiláticas recomendadas de maneira adequada, como por exemplo protocolos mal executados para higienização do ambiente infestado no qual o cão reside), ou ainda pelo desafio em controlar de forma eficiente a propagação dos vetores no ambiente e consequentemente conseguir quebrar o ciclo de vida do vetor portador do agente causador da EMC.

O objetivo deste estudo foi compilar informações atualizadas e essenciais sobre a EMC, abordando sua etiopatogenia, sinais clínicos, achados laboratoriais, diagnóstico, prognóstico e tratamento, visando que os médicos veterinários tenham um amplo conhecimento dela, para

que possam diagnosticar precocemente e possam definir protocolos terapêuticos e abordagens mais eficazes para seus pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de setembro de 2025, por meio de pesquisa de publicações de periódicos indexados nas bases de dados PubMed, *Google Scholar*, SciELO e Periódicos CAPES. Foram utilizados os descritores: “erliquiose monocítica canina” e “*canine infection by Ehrlichia canis*”. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, preferencialmente publicados no período de 2020 a 2025, disponibilizados na íntegra.

Após os critérios de seleção, os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, que foram divididos em categorias temáticas abordando: etiopatogenia, epidemiologia, sinais clínicos, achados laboratoriais, diagnóstico, prognóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiopatogenia

O agente etiológico da erliquiose canina é uma bactéria gram-negativa, intracelular obrigatória, pertencente à ordem Rickettsiales, família Anaplasmataceae e gênero *Ehrlichia* (DUMLER *et al.*, 2001).

No Brasil, existem duas espécies de carrapatos do gênero *Rhipicephalus* importantes para a transmissão da erliquiose em cães. Os principais hospedeiros intermediários e vetores biológicos do agente etiológico são *Rhipicephalus linnaei*, que representa a linhagem tropical, e *Rhipicephalus sanguineus*, que pertence à linhagem temperada. A transmissão da *E. canis* ocorre durante o repasto sanguíneo por ninfas e adultos (ŠLAPETA *et al.*, 2022). No entanto, também pode ocorrer por transfusão sanguínea

de cães infectados. Nos carrapatos, não ocorre a transmissão vertical, mas o agente etiológico permanece mesmo após as mudanças de estágio de vida dos carrapatos, sendo infectados ao se alimentarem de um cão infectado que esteja nos primeiros 10 a 15 dias de uma infecção aguda (DYSKO *et al.*, 2002).

A transmissão vertical transplacentária de *E. canis* de cadelas infectadas para seus descendentes é possível. Vale salientar que este é um evento raro, mas, ainda assim, reforça o papel dos cães como potenciais reservatórios do patógeno (PEREIRA *et al.*, 2025).

As bactérias se replicam no interior de vacúolos citoplasmáticos de monócitos, formando estruturas características denominadas mórulas. O processo de invasão inicia-se quando as formas elementares da bactéria se ligam a receptores específicos na superfície. A doença surge principalmente da resposta imune do hospedeiro à infecção (ISMAIL & MCBRIDE, 2017).

Os principais mecanismos incluem a vasculite, com um processo inflamatório dos vasos sanguíneos. Trombocitopenia, causada por destruição imunomediada, consumo em processos hemorrágicos e supressão da medula óssea, resulta em anemia. Esses processos levam a manifestações clínicas, como anormalidades hematológicas e linfadenopatia (HARRUS & WANER, 2011).

Epidemiologia

A epidemiologia da EMC é intrinsecamente ligada à distribuição global do seu vetor primário, o carrapato *Rhipicephalus sanguineus* s.l., o que torna a doença endêmica em regiões tropicais e subtropicais (PEREIRA *et al.*, 2023). A prevalência no Brasil é significativamente alta; estudos moleculares recentes em diferentes regiões confirmam a endemicidade, atingindo 17,9% na região semiárida do Piauí e até 42,5%

na área do Pantanal, no Mato Grosso (SILVA *et al.*, 2025; PEREIRA *et al.*, 2023).

Animais com acesso ao ambiente externo, especialmente em áreas rurais, e aqueles que não recebem tratamento regular e adequado contra ectoparasitas apresentam chances significativamente maiores de infecção (KABIR *et al.*, 2024). Em relação ao perfil do hospedeiro, cães adultos e idosos são frequentemente afetados (FELIZARDO *et al.*, 2025). A dinâmica sazonal da doença varia regionalmente. Embora o verão seja o período clássico de maior incidência devido à atividade do vetor, picos de infecção ocorrem em outras estações, sugerindo que a eficácia do controle parasitário contínuo é o fator mais crítico que a flutuação sazonal (FELIZARDO *et al.*, 2025).

Dessa forma, a epidemiologia da EMC é sustentada pela alta densidade de vetores e a presença de reservatórios crônicos (cães na fase subclínica), mantendo a pressão infecciosa na população canina (KABIR *et al.*, 2024). A vigilância epidemiológica contínua e a implementação de medidas preventivas eficazes, com foco no controle do *R. sanguineus* s.l., são fundamentais para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a esta enfermidade no cenário veterinário (FELIZARDO *et al.*, 2025).

Sinais clínicos

A erliquiose monocítica canina, apresenta manifestações clínicas variáveis conforme a fase da doença, sendo fundamental distinguir entre a fase aguda e a fase crônica para um diagnóstico preciso e um manejo adequado. A doença caracteriza-se por um quadro clínico multifacetado, que também pode variar de acordo com a resposta imunológica do animal. Os sinais clínicos são resultado da disseminação sistêmica do agente e da resposta inflamatória desencadeada, afetando múltiplos órgãos e sistemas (PUGLIESE *et al.*, 2022).

Na fase aguda, que ocorre geralmente de uma a três semanas após a infecção, os cães apresentam sinais clínicos inespecíficos, porém marcantes, como febre, letargia, anorexia, perda de peso, apatia e fraqueza, refletindo o comprometimento do estado geral do animal. Alterações como linfadenomegalia (aumento dos linfonodos) e esplenomegalia (aumento do baço) também são observadas com frequência, indicando ativação do sistema imune e infiltração celular nos órgãos linfoides. Entre as manifestações hemorrágicas mais relatadas destacam-se petéquias, equimoses, epistaxe (sangramento nasal) e melena (fezes escurecidas por sangue digerido), decorrentes da trombocitopenia e da disfunção plaquetária induzidas pela infecção. Além disso, vômitos, sinais gastrointestinais e, em casos mais graves, edema periférico podem ser observados. Essas alterações laboratoriais, em especial trombocitopenia e anemia, costumam ser reversíveis com tratamento adequado (PUGLIESE *et al.*, 2022).

Na fase crônica, os sinais clínicos tornam-se mais graves e persistentes, podendo surgir meses após a infecção inicial, especialmente em animais não tratados. Os cães podem apresentar emagrecimento progressivo, apatia intensa, fraqueza acentuada, mucosas muito pálidas e hemorragias recorrentes, incluindo petéquias, equimoses e epistaxe. Também são descritas manifestações neurológicas e oculares severas, como convulsões, uveíte, descolamento de retina e até cegueira (WANER & HARRUS, 2013; LEIVA *et al.*, 2005). A pancitopenia (redução global das células sanguíneas) é um achado marcante nesta fase, resultante de aplasia medular, que predispõe o animal a infecções secundárias graves e aumenta significativamente o risco de mortalidade (WANER & HARRUS, 2013; LEIVA *et al.*, 2005).

As manifestações oculares podem estar presentes tanto na fase aguda quanto na crônica e,

em alguns casos, constituem o único sinal clínico evidente. Entre as principais estão a uveíte anterior e posterior, o descolamento exsudativo de retina, a neurite óptica e as hemorragias oculares, condições que, se não tratadas adequadamente, podem evoluir para perda visual permanente (LEIVA *et al.*, 2005; KOMNENOU *et al.*, 2007).

Portanto, enquanto a fase aguda é marcada por sinais sistêmicos e hemorrágicos que, em muitos casos, podem ser revertidos com tratamento adequado, a fase crônica caracteriza-se por manifestações mais severas, progressivas e potencialmente fatais. Dessa forma, a EMC deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de cães com sinais sistêmicos inespecíficos, manifestações hemorrágicas e alterações oculares, especialmente em regiões endêmicas. O reconhecimento precoce das manifestações clínicas, aliado a uma avaliação detalhada, é fundamental para o manejo terapêutico eficaz e para a redução da morbidade associada à doença (PUGLIESE *et al.*, 2022; KOMNENOU *et al.*, 2007).

Achados laboratoriais

A infecção por bactérias da família Anaplasmataceae resulta comumente em alterações hematológicas como anemia, leucopenia e trombocitopenia (CARDOSO *et al.*, 2020). É observada redução leve na contagem de eritrócitos, hematócrito e hemoglobina, associados à alteração na viscosidade sanguínea em cães infectados, sugerindo uma relação entre esses fatores (CARDOSO, 2024).

Durante a fase aguda a contagem de plaquetas varia entre 20.000 a 52.000/ μ l (HARRUS & WANER, 2011). A trombocitopenia pode resultar em quadros de sangramento, como epistaxe e melena, entretanto, apesar da trombocitopenia clinicamente relevante, o sangramento

não é evidenciado em todos os animais infectados por *Erlichia canis* (SHROPSHIRE, 2018). Entre as possíveis causas de trombocitopenia estão a destruição imunomediada de plaquetas, o aumento da retirada de plaquetas da circulação pelo baço e o sequestro como resultado da vasculite (CORTESE, 2011).

A fase crônica é caracterizada por uma pancitopenia grave devido à hipoplasia da medula óssea. Juntamente com estes achados hematológicos, as alterações bioquímicas auxiliam no diagnóstico da EMC, incluindo hiperproteinemia, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia e elevação das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (ALP) somada ao aumento nos valores de creatinina e nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) (AZIZ *et al.*, 2023).

Tais alterações são decorrentes da destruição imunomediada de hemácias que provoca necrose isquêmica do tecido hepático e consequente extravasamento enzimático levando à redução na concentração de albumina intravascular decorrente de diferentes graus de dano hepatocelular (BAI *et al.*, 2017), pois a albumina é uma proteína de fase aguda e pode ser ligeiramente diminuída em resposta à lesão tecidual aguda. Além disso, a hipoalbuminemia associada à azotemia sugere um comprometimento renal transitório, com elevada incidência de insuficiência renal em cães positivos para *Ehrlichia canis* (CHAWLA *et al.*, 2020).

Diagnóstico

Para chegar ao diagnóstico da EMC é necessária uma abordagem ampla que engloba a avaliação clínica, hematológica e bioquímica, além da confirmação por exames complementares, como testes rápidos imunocromatográficos, sorologia por imunofluorescência indireta (IFI) ou técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (OLIVEIRA *et al.*,

2021). Outro exame que pode ser realizado é a pesquisa por mórulas nos exames citológicos, por meio de esfregaços do sangue periférico da ponta de orelha, linfonodos e medula óssea. Sua identificação é mais comum na fase aguda da doença, mas sua detecção é baixa. O exame é considerado positivo quando indica presença de mórulas leucócitos caninos, principalmente monócitos (PAIVA, 2021).

Nos achados hematológicos, o mais comum é a trombocitopenia, presente nos três estágios da doença. Nos exames bioquímicos, observa-se hipoalbuminemia e hiperproteinemia, devido ao aumento das globulinas a2, b1 e b2. Há também a proteína C reativa, utilizada como indicador de processo inflamatório nos casos agudos. É detectada a partir do 5º dia após a infecção, mas seus valores maiores são encontrados entre o 15º e 42º dia, o que coincide com a detecção do agente na corrente sanguínea. A proteína C reativa aumenta em casos em que existam danos teciduais decorrentes de processos inflamatórios, infecciosos e traumáticos. É possível o aumento nos níveis de fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), lactato desidrogenase, ureia e creatinina em casos de danos teciduais hepáticos e renais (AGUIAR, 2023).

A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é o teste sorológico padrão para a pesquisa de anticorpos anti-*E. canis*. Seu resultado é expresso em títulos de anticorpos e o resultado positivo indica que o animal foi infectado previamente. Porém, seu resultado deve ser interpretado simultaneamente com as manifestações clínicas e outros exames laboratoriais, pois, devido à infecção crônica, a existência de titulação positiva não significa que as manifestações clínicas condizem com a doença (AGUIAR, 2023).

O PCR permite o diagnóstico da erliquiose canina, assim como a diferenciação com outras

hemoparasitoses, como a babesiose e anaplas-mose, que também podem causar alterações como anemia e trombocitopenia. É um método sensível e específico para detectar a doença, pois consegue identificar o patógeno em pequenas quantidades, antes da formação das mórulas.

Para o diagnóstico definitivo da doença, recomenda-se associar o RIFI com o PCR, pois, na fase crônica da doença, a sensibilidade do PCR diminui devido à ausência do agente na circulação sanguínea, porém, terá altos títulos de anticorpos em virtude da estimulação antigênica nas fases anteriores. Os resultados positivos indicam a infecção no PCR, enquanto o RIFI confirma a exposição (AGUIAR, 2023). O isolamento em cultivo celular é o método mais sensível para diagnóstico, porém, é caro e demora 30 dias para obtenção de resultados. Pode ser feito a partir de amostras de sangue. Atualmente, é mais utilizado para fins científicos (AGUIAR, 2023).

Prognóstico

O prognóstico da EMC é fortemente influenciado pela fase clínica da doença e pelos achados hematológicos, como destacam Mylonakis *et al.* (2019). Na fase aguda, a maioria dos cães apresenta recuperação clínica após tratamento adequado, mas uma parcela pode evoluir para a fase crônica, caracterizada por aplasia medular, pancitopenia e alta mortalidade (MYLONAKIS *et al.*, 2019). O tratamento de cães com pancitopenia aplásica exige cuidados prolongados, é oneroso e pode ser ineficaz, resultando em prognóstico reservado nesses casos (MYLONAKIS *et al.*, 2019).

Cardoso *et al.* (2023) também ressaltam a importância do monitoramento dos parâmetros hematológicos durante o tratamento, pois alterações persistentes podem indicar evolução

desfavorável. Portanto, o prognóstico é mais favorável em casos agudos tratados precocemente, enquanto a evolução para a fase crônica implica em maior risco e resposta limitada ao tratamento convencional, reforçando a importância do diagnóstico e intervenção precoce para melhores resultados clínicos (MYLONAKIS *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2023).

Tratamento

A abordagem terapêutica da EMC tem evoluído, com destaque para alternativas à doxiciclina oral, manejo de casos refratários e terapias adjuvantes. A doxiciclina oral (10 mg/kg/dia por 28 dias) permanece como tratamento padrão, promovendo remissão clínica e melhoria hematológica, mas mesmo após o tratamento alguns cães podem apresentar persistência do agente ou alterações inflamatórias, como aumento de IL-1 β e monócitos, o que exige monitoramento de lesões inflamatórias e sanguíneas (CARDOSO *et al.*, 2023). Além disso, a formulação injetável de doxiciclina não está mais disponível comercialmente em muitos países, restringindo o uso à via oral (MYLONAKIS *et al.*, 2019).

Entre as alternativas, a rifampicina (10 mg/kg/dia por 3 semanas) tem se mostrado eficaz, especialmente em casos agudos ou subclínicos, promovendo recuperação hematológica semelhante à doxiciclina. No entanto, a eliminação completa do agente é inconsistente, e seu uso deve ser reservado para casos refratários ou intolerância à doxiciclina (THEODOROU *et al.*, 2013). Imunomoduladores fitoterápicos, como restritos contendo *Tinospora cordifolia* e *Withania somnifera*, podem ser usados como adjuvantes, melhorando parâmetros clínicos e hematológicos quando associados à doxiciclina (BAI *et al.*, 2021). Em situações graves, especialmente com pancitopenia não regenerativa, o

uso de filgrastim (fator estimulador de colônias de granulócitos) pode estimular a medula óssea e melhorar a contagem celular, sendo uma alternativa em casos refratários (PALACIOS *et al.*, 2017).

Portanto, o tratamento da EMC segue centrado em doxiciclina oral, mas rifampicina, imunomoduladores e filgrastim surgem como alternativas em casos específicos. O monitoramento hematológico e inflamatório é fundamental para orientar o manejo e avaliar a resposta terapêutica (MYLONAKIS *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2023; PALACIOS *et al.*, 2017; THEODOROU *et al.*, 2013; BAI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A presente revisão reforça a importância de um diagnóstico preciso e precoce, bem como a importância de um tratamento eficaz, considerando os aspectos epidemiológicos de *Ehrlichia canis*. É de suma importância que os tutores sigam a prescrição feita pelo médico veterinário e que adotem medidas profiláticas visando o controle dos vetores, como, por exemplo, uso de vassoura de fogo, aplicação de ectoparasitocidas no ambiente e no animal, higienização regular do espaço onde os animais residem bem como inspeção para averiguar presença de vetores no animal e no ambiente. Evitar que os animais tenham um regime de vida semidomiliado e adotar as medidas recomendadas anteriormente colabora para a redução de reinfecções e, provavelmente, pode reduzir a incidência de cães acometidos pela EMC. Desta forma, adotar as ações profiláticas contribui positivamente com o controle da enfermidade e consequentemente melhora a saúde animal e pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, D.M. Erliquioses. In: JERICÓ, M.M. *et al*, organizadores. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023.
- AZIZ, M.U. *et al*. Ehrlichiosis in dogs: a comprehensive review about the pathogen and its vectors with emphasis on South and East Asian countries. *Veterinary. Sciences*, v. 10, 2023. doi: 10.3390/vetsci10010021.
- BAI, L. *et al*. Potencial de melhora da preparação imunomoduladora polihierbal em cães com erliquiose monocítica canina. 2021.
- BAI, L. *et al*. Molecular prevalence and haemato-biochemical profile of canine monocytic ehrlichiosis in dogs in and around Hisar, Haryana, India. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology*, v. 41, p. 647, 2017. doi: 10.1007/s12639-016-0860-8.
- CARDOSO, S.P. *et al*. Hemorheological evaluation and cytokine production in dogs naturally infected with Anaplasmataceae. In: PACHECO, G.A.B. & KAMBOH, A.A, editors. Parasitology and microbiology research. London: IntechOpen, 2020.
- CARDOSO, S.P. *et al*. Efeitos do tratamento com doxiciclina nos parâmetros hematológicos, viscosidade e citocinas na erliquiose monocítica canina. *Biologia*, 2023. doi: 10.3390/biology12081137.
- CARDOSO, S.P. *et al*. Hematological and biochemical parameters correlated to hemorheology in Canine Monocytic Ehrlichiosis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 33, 2024. doi: 10.1590/S1984-29612024076.
- CHAWLA, H. *et al*. Diagnosis and therapeutic management of Ehrlichiosis induced chronic kidney disease in dogs. *Veterinary Practitioner*, v. 21, p. 71, 2020.
- CORTESE, L. *et al*. Prevalence of anti-platelet antibodies in dogs naturally co-infected by *Leishmania infantum* and *Ehrlichia canis*. *Veterinary Journal*, v. 188, p. 118, 2011. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.03.015.
- DUMLER, J.S. *et al*. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and “HGE agent” as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 51, p. 2145, 2001. doi: 10.1099/00207713-51-6-2145.
- DYSKO, R.C. *et al*. Biology and diseases of dogs. In: FOX, J.G. *et al*, editors. Laboratory animal medicine. 2. ed. Burlington: Academic Press, 2002.
- FELIZARDO, I.F.F. *et al*. Seasonal dynamics of canine ehrlichiosis: epidemiological profile in a veterinary teaching hospital in northwestern Paraná. *New Science*, v. 7, p. 7987, 2025. doi: 10.56238/arev7n2-200.
- HARRUS, S. & WANER, T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. *Veterinary Journal*, v. 187, p. 292, 2011. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.02.001.
- ISMAIL, N. & MCBRIDE, J.W. Tick-borne emerging infections: ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clinics in Laboratory Medicine*, v. 37, p. 317, 2017. doi: 10.1016/j.cll.2017.01.006.
- KABIR, A. *et al*. Epidemiology of canine ehrlichiosis and molecular characterization of *Ehrlichia canis* in Bangladeshi pet dogs. *PLOS One*, v. 19, e0314729, 2024. doi: 10.1371/journal.pone.0314729.
- KOMNENOU, A. *et al*. Ocular manifestations of natural canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study of 90 cases. *Veterinary Ophthalmology*, v. 10, p. 137, 2007. doi: 10.1111/j.1463-5224.2007.00508.x.
- LEIVA, M. *et al*. Ocular signs of canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study in dogs from Barcelona, Spain. *Veterinary ophthalmology*, v. 8, p. 387, 2005. doi: 10.1111/j.1463-5224.2005.00409.x.
- MYLONAKIS, M. *et al*. An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary Journal*, v. 246, p. 45, 2019. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.01.015.
- OLIVEIRA, M.P. *et al*. Diagnósticos diferenciais da erliquiose monocítica canina com ênfase nas principais hemoparasitoses. *Anais do Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar*, v. 1, 2021.
- PAIVA, J.E. Alterações hematológicas em cães naturalmente infectados por *Erlichia* spp. e *Anaplasma* spp. [trabalho de conclusão de curso]. Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém – Pará, 2021.
- PALACIOS, M. *et al*. Tratamento com altas doses de filgrastim para pancitopenia não regenerativa associada à erliquiose canina crônica. *Tópicos em Medicina de Animais de Companhia*, 2017.
- PEREIRA, M.E. *et al*. Molecular prevalence and factors associated with *Ehrlichia canis* infection in dogs from the North Pantanal wetland, Brazil. *Veterinary World*, v. 16, p. 1209, 2023. doi: 10.14202/vetworld.2023.1209-1213.

PEREIRA, M.R. *et al.* First molecular evidence of vertical transmission of *Ehrlichia canis* in naturally infected female dogs in Brazil. *Veterinary Microbiology*, v. 309, p. 110674, 2025. doi: 10.1016/j.vetmic.2025.110674.

PUGLIESE, M. *et al.* Oxidative stress evaluation in dogs affected with canine monocytic ehrlichiosis. *Antioxidants*, v. 11, 2022. doi: 10.3390/antiox11020328.

SHROPSHIRE, S. *et al.* Characteristics of hemostasis during experimental *Ehrlichia canis* infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 32, p. 1334, 2018. doi: 10.1111/jvim.15130.

SILVA, L.S. *et al.* Canine infection by *Ehrlichia canis* and *Anaplasma platys* in the semiarid region of Brazil: frequency and molecular characterization. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, v. 26, 2025. doi: 10.1590/20250002.

ŠLAPETA, J. *et al.* *Rhipicephalus linnaei* (Audouin, 1826) recognised as the “tropical lineage” of the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato: Neotype designation, redescription, and establishment of morphological and molecular reference. *Ticks and Tick-borne Diseases*, v. 13, p. 102024, 2022. doi: 10.1016/j.ttbdis.2022.102024.

THEODOROU, K. *et al.* Eficácia da rifampicina no tratamento da erliquiose monocítica canina aguda experimental. *O Jornal de Quimioterapia Antimicrobiana*, 2013.

WANER, T. & HARRUS, S. Canine monocytic ehrlichiosis: from pathology to clinical manifestations. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, v. 68, 2013.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 10

EIMERIOSE EM PEQUENOS RUMINANTES: REVISÃO DE LITERATURA



CARLA DAMIANA LEAL BISPO¹
ALINE KELLY DE ARAÚJO COSTA VELAME FERREIRA²
BEATRIZ DO NASCIMENTO BESERRA³
GABRIEL DA SILVA CORREIA²
GIANCARLO BOMFIM RIBEIRO²
IALLY DE ALMEIDA MOURA⁴
INÊS DOS SANTOS PEREIRA⁴
JAQUELINE QUEIROZ AMORIM BRANDÃO⁴
JULY LIMA SILVA³
JUAN DARIO PUENTES SANTISTEBAN²
MÁRCIO DE OLIVEIRA RIBEIRO²
SANDRA CARVALHO MATOS DE OLIVEIRA²
TIAGO MARQUES DOS SANTOS⁵
VANESSA SILVA SANTANA²
WENDELL MARCELO DE SOUZA PERINOTTO⁵

1. Discente – Mestrado em Zootecnia da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

2. Discente – Doutorado em Ciência Animal nos Trópicos da Universidade Federal da Bahia.

3. Discente – Mestrado em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz.

4. Discente – Doutorado em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz.

5. Docente – Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Palavras-chave

Caprinovinocultura; Eimeria; Pequenos Ruminantes.

DOI

10.59290/6029954050

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A coccidiose, também conhecida como eimeriose, é uma doença gastrointestinal, causada por um parasito do gênero *Eimeria*, que apresenta uma distribuição mundial. Este protozoário afeta principalmente ruminantes e aves, causando prejuízos relacionados à prevenção e ao controle (KHODAKARAM-THAFTI & HASHEMNIA, 2017). Afeta com maior gravidade animais mais jovens e imunossuprimidos, sendo uma ameaça potencial nestes rebanhos (LUCAS *et al.*, 2014).

A principal via de transmissão é pela ingestão do oocisto esporulado, onde os esporozoítos eclodem e penetram nas células intestinais, inicialmente se multiplicando de forma assexuada e, em seguida, de forma sexuada, levando a danos na mucosa intestinal (HASHEMNIA *et al.*, 2015). Compromete a função intestinal, causando diarreia, diminuição da conversão alimentar, retardo do crescimento e redução da produtividade. Em casos mais severos, pode ocasionar a morte do animal (TOMCZUK *et al.*, 2015; YAN *et al.*, 2021). A doença leva a uma perda econômica anual de 23,7 milhões de dólares (RODRÍGUEZ-VIVAS *et al.*, 2017).

A manifestação da forma clínica depende de alguns fatores, como carga parasitária, espécie de *Eimeria*, infecções secundárias, idade e imunidade do hospedeiro (DAS *et al.*, 2015). É menos observada em animais adultos: adultos se tornam mais resistentes quando expostos na juventude, pois ocorre uma resposta protetora do sistema imune a uma espécie específica de *Eimeria* (TAUBERT *et al.*, 2008). Os caprinos apresentam maior sensibilidade a essas infecções, assim como bacterianas e virais (SONTAKKE & NALAGE, 2021). Ocorrem geralmente na forma subclínica em ovinos (DIAFERIA *et al.*, 2013).

O diagnóstico é baseado principalmente nos achados clínicos e contagem de oocisto por grama de fezes (OPG). Apesar de altas concentrações e de oocistos encontrados no teste de flutuação é um indício da causa da doença, mas é imprescindível a identificação da espécie quando possível, a fim de determinar a espécie de *Eimeria* que é responsável pelos achados clínicos, pelo fato de muitas espécies terem leve patogenicidade (BANGOURA & BARDSLEY, 2020).

O conhecimento epidemiológico, aliado a práticas de manejo incluindo higiene adequada, boa nutrição, uso de medicamentos antiparasitários, é primordial para ter boa eficácia no controle de *Eimeria* spp. (MESA-PINEDA *et al.*, 2021). Deve ser levado em consideração o ciclo dos protozoários e a farmacologia dos medicamentos anticoccidianos usados no planejamento de regimes de tratamento e manejo (RODRIGUES *et al.*, 2017).

Uma ferramenta importante para resistência à coccidiose é o melhoramento genético do rebanho. No entanto, é complexa devido à natureza multigênica envolvida, além da variação da base genética da resistência de diferentes espécies de *Eimeria* que tende a mudar. Isto dificulta a criação de um planejamento de melhoramento genético que seja eficaz para as diferentes espécies envolvidas (SONTAKKE *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi elaborar uma revisão de literatura acerca da eimeriose em pequenos ruminantes, trazendo as informações mais relevantes sobre epidemiologia, transmissão, patogenia, sinais clínicos, tratamento e profilaxia.

MÉTODO

A revisão teve como metodologia a revisão de publicações em periódicos indexados nas

plataformas PubMed, *Google Scholar*, SciELO, e Periódicos CAPES. Na busca, utilizou-se as seguintes palavras-chave: coccidiose, eimeriose, pequenos ruminantes, ruminantes, *Eimeria*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Agente etiológico

Em ruminante a eimeriose é causada por protozoários da classe Sporozoasida, subclasse Coccidia, família Eimeriidae e gênero *Eimeria* (PAREDES, 2010). Este gênero parasita o trato gastrointestinal e localiza-se exclusivamente no intestino. Não são transmitidos entre diferentes espécies de ruminantes devido à sua especificidade, existindo uma variedade de *Eimeria* infectando cada espécie animal (BANGOURA *et al.*, 2020). São capazes de sobreviver em condições de calor e umidade moderados (KEETON & NAVARRE, 2018). São encontrados em climas temperados, tropicais e subtropicais no Brasil (CRUVINEL *et al.*, 2018).

A coccidiose pertence a subclasse coccídea, uninuclear que apresenta ciclo de vida em um único hospedeiro (monoxeno). Na fase endógena, o parasito sofre divisões dentro das células intestinais do hospedeiro, enquanto na fase exógena os oocistos são eliminados para o ambiente na forma não esporulada e são esporulados entre 3 a 5 dias após. Em condições de temperatura a 27°C, esporulam entre 48-72 horas. A esporulação pode ser comprometida abaixo de 8°C e acima de 32°C causa a inviabilidade do oocisto (RIET-CORREA *et al.*, 2001). Oocistos esporulados possuem resistência a variações extremas de temperatura para completar seu ciclo, sendo que cada oocisto ingerido pode originar 30 milhões de oocistos nas fezes dos animais acometidos (DENIZ, 2008).

Cerca de 1.700 espécies foram catalogadas (CHAPMAN, 2013). Ovelhas podem ser infectadas por pelo menos 11 espécies de *Eimeria*

(CARRAU *et al.*, 2018), sendo as mais patogênicas a *Eimeria ovinoidalis*, predominante em clima seco e *Eimeria crandallis* (ANDREWS *et al.*, 2013), com prevalência de 55,29% e 57,57%, respectivamente. Também é possível a infecção também por *E. ahsata*, *E. faurei*, *E. weybridgensis*, *E. intricata*, *E. pallida*, *E. bakuensis* e *E. marsica*. Em climas temperados semi-úmidos e úmidos encontra-se predominantemente *E. weybridgensis* e *E. ovinoidalis*, com prevalências de 67,2% e 89,47%, respectivamente. *Eimeria crandallis*, *E. Ovinoidalis*, *E. Ahsata*, *E. marsica* e *E. parva* são identificadas com predominância na primavera e no verão. *Eimeria ahsata*, *E. faurei*, *E. granulosa*, *E. intricata* e *E. pallida* no inverno, e *E. weybridgensis* no outono (ALCALA-CANTO *et al.*, 2020).

Epidemiologia

As espécies de *Eimeria* estão distribuídas em todo o mundo, adaptando-se a diferentes condições de clima e manejo. O conhecimento sobre a dinâmica dessas infecções e fatores de risco envolvidos em cada região é essencial para estabelecer medidas de controle sanitário apropriadas (CARVALHO JÚNIOR *et al.*, 2023). Dentre as condições que favorecem a sobrevivência dos oocistos no ambiente e a transmissão fecal-oral destacam-se o clima, a densidade populacional, idade, o sistema de criação adotado e as práticas de higiene e manejo sanitário, fatores diretamente relacionados ao aumento da prevalência e da intensidade das infecções (BANGOURA *et al.*, 2022).

Altos níveis de contaminação são observados principalmente em locais de aglomeração, onde a concentração de fezes favorece a disseminação de oocistos. Nessas condições, sistemas de confinamento apresentam maior risco para a ocorrência de coccidiose, no entanto, a infecção também pode se tornar um desafio em

pastagens com grande concentração de animais (KEETON & NAVARRE, 2018). A enfermidade ocorre principalmente em animais jovens, coincidindo com o período de desmame, quando o estresse fisiológico e a imaturidade imunológica aumentam a suscetibilidade, embora animais mais velhos também possam atuar como reservatórios, mantendo infecções de baixo nível no rebanho (BANGOURA & BARDSLEY, 2020).

No panorama global, a eimeriose é onipresente. A meta-análise conduzida por Ali *et al.* (2025), envolvendo 255 estudos publicados entre 1963 e 2022, estimou prevalência média de 62,9% em caprinos, com maior frequência de infecção na América do Norte (92,2%) e Europa (86,6%), e menores taxas na Ásia (52%). A diversidade de espécies foi ampla, com destaque para *E. arloingi*, *E. ninakohlyakimovae* e *E. christenseni* como as mais relatadas. O trabalho de Sánchez-Sánchez *et al.* (2023), por meio de questionários, identificou que 34% de veterinários e produtores apontam a coccidiose como uma das principais doenças ovinas. Entre os fatores de risco citados, destacam-se ausência de limpeza, superlotação e grandes rebanhos.

Em Portugal, Silva *et al.* (2020) relataram prevalência de 99% em caprinos, com positividade em 100% dos rebanhos avaliados. As espécies mais frequentes foram *E. arloingi* e *E. ninakohlyakimovae*. Nesse estudo, animais jovens apresentaram excreção significativamente maior de oocistos, confirmando essa faixa etária como a de maior risco. Além disso, o parto realizado ao ar livre esteve associado a contagens mais elevadas de OPG para *E. ninakohlyakimovae*, configurando um importante fator de risco adicional. Na Espanha, Rufino-Moya *et al.* (2024), reportaram alta prevalência (95-100%) de *Eimeria* spp., destacando o impacto em animais pós-desmame.

No Brasil, a eimeriose apresenta ampla distribuição, com prevalências elevadas em diferentes regiões do país. No semiárido nordestino, Macedo *et al.* (2019) relataram taxas de 70% em caprinos e ovinos, sendo mais frequentes as espécies *E. ovinoidalis*, *E. crandallis* e *E. parva* em ovinos, e *E. arloingi* e *E. ninakohlyakimovae* em caprinos. Macedo *et al.* (2020) observaram prevalências de 77,8% em cabras e 47,8% em ovelhas, confirmando novamente *E. ovinoidalis* e *E. crandallis* como predominantes em ovinos, e *E. arloingi* e *E. ninakohlyakimovae* em caprinos. Carvalho Júnior *et al.* (2023) reportaram positividade superior a 90% em caprinos, com destaque para *E. alijevi*, *E. arloingi* e *E. apsheronica*. Nesse estudo, fatores de risco associados incluíram falhas no manejo sanitário, contato entre animais de diferentes idades, uso de cisternas como fonte de água e fornecimento de ração direto no chão.

No Sul do país, Carneiro *et al.* (2022) registraram prevalência de 82,03% em ovinos, com *E. ovinoidalis* como espécie mais frequente, seguida de *E. crandallis* e *E. parva*. Martins *et al.* (2020) encontraram resultados semelhantes, com positividade superior a 80% em ovinos e predominância de *E. ovinoidalis*, *E. crandallis*, *E. parva*, *E. ahsata* e *E. punctata*. Em um levantamento mais recente, Rodrigues *et al.* (2025) analisaram 384 caprinos no Paraná e observaram prevalência de 82,3%, identificando oito espécies diferentes, dentre as quais se destacaram *E. arloingi*, *E. apsheronica* e *E. ninakohlyakimovae*. A análise de fatores de risco mostrou que animais mantidos em sistemas semi-intensivos e em piso de terra apresentaram maiores cargas de oocistos, enquanto baias com piso ripado reduziram significativamente a eliminação parasitária.

Transmissão/patogênese

Eimeria spp. é parasito obrigatório e cada espécie é estritamente hospedeiro específico. A

forma de infecção é pela ingestão de oocistos esporulados. O ciclo de vida de *Eimeria* spp. é monoxênico porque se desenvolve em um único hospedeiro e se compõe de três fases: uma externa no ambiente e duas internas do hospedeiro (fase assexuada e sexuada) (BANGOURA & BARDSLEY, 2020).

Fase externa ou exógena

No ambiente, os oocistos não esporulados devem esporular para amadurecer. Os oocistos esporulam (esporulação microaerofílica) e ficam prontos para infectar de 1 a 5 dias após a sua eliminação pelas fezes em condições ideais de umidade e temperatura (entre 12 e 32°C) (BANGOURA *et al.*, 2022; FLEMING *et al.*, 2020). Um oocisto esporulado pronto para infectar possui dois esporocistos e cada esporocisto tem quatro esporozoítos; totalizando oito esporozoítos infectantes. Condições ambientais podem interferir na esporulação: temperaturas altas por cima de 39 °C, baixa umidade e a radiação solar inativa aos oocistos. É por isso que áreas cobertas não alcançadas pela luz solar, solos com rachaduras ou de superfícies porosas favorecem o desenvolvimento dos mesmos (BANGOURA *et al.*, 2022).

Os oocistos são altamente resistentes no ambiente e podem permanecer viáveis por até um ano. A resistência se deve a possuírem uma parede com capa externa fina formada por lipídios e uma capa interna grossa formada por glicoproteínas. A espessura da parede varia dependendo da espécie do protozoário. Os oocistos esporulados são mais resistentes do que os recém-excretados e sem esporular (BANGOURA *et al.*, 2022).

Depois de finalizar a esporulação, animais adquirem a infecção ao ingerir os oocistos esporulados através de água contaminada, pastagens, cama, cochos, e equipamento contaminados. Tem sido relatada a influência de vetores

mecânicos, como moscas, baratas e aves silvestres, na transmissão (BANGOURA *et al.*, 2022). A transmissão é favorecida em animais estabulados. Cordeiros podem se infectar poucas semanas após o nascimento por solos altamente contaminados pelos adultos.

Fase interna ou endógena

Uma vez ingeridos, os oocistos esporulados são ativados por fatores digestórios, como as enzimas pepsina e tripsina, ácidos biliares, temperatura e pH do hospedeiro (FLEMING *et al.*, 2020). As paredes do oocisto são digeridas liberando oito esporozoítos infectantes na luz gastrointestinal. Os esporozoítos utilizam as células intestinais do hospedeiro para sua nutrição e desenvolvimento.

Dependendo da espécie de *Eimeria* spp., os esporozoítos livres infectam células epiteliais de regiões específicas do intestino. A maioria das espécies se desenvolvem no intestino delgado, mas, no caso de *E. gilruthi*, parasita de ovinos, pode desenvolver a fase assexual no abomaso (BANGOURA & BARDSLEY, 2020). Em ovinos, *E. arloingi* faz ambas as fases internas no intestino delgado e a fase sexual de *E. ovinoidalis* ocorre no intestino grosso. Em caprinos, *E. crandallis* desenvolve ambas as fases internas no intestino delgado, *E. ninakohlyakimovae*, ambas são no intestino grosso e a primeira fase de *E. christenseni* ocorre no intestino delgado.

Fase assexuada

Dentro da célula intestinal, ocorre a merogonia contida em vacúolos parasitóforos e, mediante fissão assexual, produzem merozoítos (BANGOURA E BARDSLEY, 2020). Quando esse conjunto denominado meronte contém quantidade suficiente de merozoítos, rompe-se junto com a célula intestinal liberando os merozoítos (FLEMING *et al.*, 2020). Os merontes de

E. ovinoidalis têm um tamanho grande e são denominados macromerontes.

Os merozoítos liberados podem iniciar uma nova fase assexuada de merogonias e, em pequenos ruminantes, podem ocorrer dois ou mais ciclos. Um oocisto replicado pode produzir até 10^5 merozoítos por merogonia (BANGOURA *et al.*, 2022).

Fase sexual

Ao finalizar os ciclos de merogonia, o merozoíto invade uma célula intestinal novamente e se diferencia em microgametos (masculino) e macrogametos (feminino). Os microgametos se liberam e procuram aos macrogametos para fertilizá-los e formar um zigoto dentro de uma célula intestinal. O zigoto produz uma parede ao redor, se transformando em uma nova geração de oocistos. O novo oocisto sem esporular sai destruindo a célula intestinal e é eliminado pelas fezes (FLEMING *et al.*, 2020). Animais adultos infectados e sem sinais evidentes eliminam pelas fezes abundantes quantidades de oocistos não esporulados (BANGOURA *et al.*, 2022). No caso de caprinos, quem mais elimina os oocistos são animais de um ano de idade.

A época em que se eliminam mais oocistos em ovinos é durante o desmame, e em caprinos durante o segundo mês de vida (BANGOURA *et al.*, 2022). A quantidade de oocistos produzidos e a duração desde o começo da infecção até o começo da eliminação de oocistos (período prepatente) variam segundo a espécie de *Eimeria*. Em ovinos, o período pré-patente de *E. ovinoidalis* é entre 11 e 15 dias, porém, em *E. cran-dallis* pode demorar entre 15 e 20 dias. Em caprinos, o período pré-patente de *E. ninakohlyakimovae* é entre 10 e 17 dias, porém, em *E. arlo-ingi* é de 21 dias. O mesmo acontece com a duração da eliminação de oocistos (período patente), que pode ser entre 8 e 30 dias para *E. ovinoi-*

dalis, entre 4 e 10 dias para *E. ninakohlyakimovae* e entre 21 e 24 dias para *E. christensen* (BANGOURA & BARDSLEY, 2020).

Patogenia

A saída dos estágios parasitários de *Eimeria* spp. ocasiona a necrose das células epiteliais intestinais. A lâmina basal desprotegida permite: perda de elementos na luz intestinal (sangue, fluidos, proteína e eletrólitos); susceptibilidade para infecção bacteriana secundária; fusão e perda das macrovilosidades intestinais o que reduz a superfície de absorção (FLEMING *et al.*, 2020). Adicionalmente, o dano é piorado pela resposta imune exagerada do hospedeiro. A lesão mais severa acontece na última multiplicação de merogonia e na gametogonia porque, nesse nível, a soma da multiplicação de formas parasitárias é muito elevada. A maior parte do dano acontece antes mesmo de começar a eliminação de oocistos (BANGOURA & BARDSLEY, 2020).

Em situações enzoóticas, mesmo que o protozoário se replique em grandes quantidades, o hospedeiro não adoece porque o intestino delgado de ruminantes é tão comprido que consegue compensar o dano. Porém, a severidade depende da espécie de *Eimeria*, do segmento do intestino, da quantidade de oocistos ingeridos e de fatores próprios do hospedeiro (idade, imunidade, condição física). A doença ocasionada por espécies que afetam o intestino grosso é mais severa porque este segmento do trato digestório é curto e a compensação é pouca (FLEMING *et al.*, 2020). Em ovinos, *E. ovinoidalis* é a espécie mais patogênica porque pode penetrar capas intestinais ainda mais profundas do que a mucosa, piorando o dano (OLMOS *et al.*, 2020). Adicionalmente, esta espécie interage diretamente com a microbiota intestinal interferindo no equilíbrio metabólico (CHENG *et al.*, 2024). Animais adultos são menos afetados

porque têm desenvolvido imunidade de prévias interações com o parasito (possuem imunidade celular que é a mais eficiente), porém, animais jovens não têm imunidade efetiva suficiente. Adicionalmente, não ocorre imunidade cruzada entre diferentes espécies de *Eimeria*. Em ovinos, o mais comum é a coinfeção de várias espécies ao mesmo tempo, o que piora o quadro clínico (BANGOURA *et al.*, 2022).

Sinais clínicos

A gravidade dessa doença pode variar entre os animais infectados, sendo que os animais jovens de quatro a seis semanas de idade são mais suscetíveis e apresentam sinais clínicos graves (EL-SHALL *et al.*, 2022) devido à reduzida renovação epitelial, podendo gerar sinais clínicos como diarreia, às vezes contendo muco ou sangue, anorexia, perda de peso, anemia, desidratação e morte dos animais (ELMAHALLAWY *et al.*, 2021; EL-SHALL *et al.*, 2022).

Hospedeiros adultos são infectados subclínicamente, o que significa que, embora estejam infectados com *Eimeria*, não apresentam sinais clínicos graves, como diarreia, na maioria das condições. No entanto, quando *Eimeria* spp. compromete a estrutura intestinal, dificulta a absorção de nutrientes e leva à redução no ganho de peso, resultando em perdas econômicas significativas (WANG *et al.*, 2021).

Tratamento/profilaxia

O tratamento da eimeriose deve ser precedido de testes de diagnóstico para aumentar a eficácia da terapêutica e evitar o uso inadequado de medicamentos que possam promover a resistência de cepas do coccídio (BANGOURA *et al.*, 2022; ODDEN *et al.*, 2018). Com a finalidade de monitorar a eficácia dos tratamentos aplicados aos animais acometidos, pode-se realizar testes de eficácia, como testes de redução

da contagem de oocistos fecais, além da avaliação clínica da saúde animal, como presença e gravidade de quadros de diarreia e parâmetros de produtividade (ganho de peso e produção de leite) (ODDEN *et al.*, 2018).

Os tratamentos anticoccidianos têm como objetivos principais diminuir a excreção de oocistos e, conseqüentemente, reduzir a gravidade dos sinais clínicos, além de possibilitar o desenvolvimento de imunidade adaptativa pelo animal (ODDEN *et al.*, 2018). É importante ressaltar que o tratamento da eimeriose deve ser realizado durante o período pré-patente da infecção, para garantir que principalmente os animais jovens não sejam acometidos por coccidiose clínica (GUEDES *et al.*, 2024). Dentre os princípios ativos disponíveis comercialmente para o tratamento e a profilaxia de *Eimeria* spp. pode-se citar triazinas (diclazuril e toltrazuril), amprólio, decoquinato, sulfonamidas, além de antibióticos ionóforos, como, monensina, salinomicina e lasalocida (LIU *et al.*, 2024).

As triazinas atuam tanto nos estágios iniciais (assexuados) quanto tardios (sexuados) do coccídio, apresentam ação imediata e não requerem períodos prolongados de administração, devido a sua meia-vida prolongada. Neste grupo, o toltrazuril tem sido amplamente utilizado em caprinos e ovinos (BANGOURA *et al.*, 2022; GUEDES *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2024). O amprólio é um derivado da pirimidina que atua na inibição dos estágios assexuados iniciais (merontes) de *Eimeria* spp., impedindo sua diferenciação em merozoítos. Pode ser utilizado tanto como medida preventiva quanto terapêutica. Entretanto, seu uso em altas doses e por período prolongado deve ser monitorado, pois o amprólio é antagonista da tiamina (vitamina B1) e pode causar quadros de poliencefalomalacia em pequenos ruminantes (KEETON & NAVARRE, 2018; BANGOURA *et al.*, 2022).

O decoquinato é um derivado da quinolona, também considerado um coccidiostático preventivo. Possui ação sobre os estágios de esporozoítos e merontes de primeira geração, bloqueando o transporte de elétrons no citocromo B e metabolismo da mitocôndria. Já as sulfonamidas são antibióticos com ação coccidiostática e coccidiocida, que atuam tanto nos estágios de esquizontes quanto estágios sexuais de *Eimeria* spp. Seu uso prolongado pode ser necessário para a obtenção de bons resultados. Os ionóforos (monensina, salinomina e lasalocida) também possuem ação coccidiostática e coccidiocida, atuando sobre esporozoítos e merozoítos extracelulares. A monensina e a lasalocida são principalmente utilizadas para tratamento de *Eimeria* spp. em ruminantes, entretanto, é importante ressaltar que a monensina é tóxica para caprinos e ovinos quando em doses acima do preconizado, além de não possuírem sinergismo com outros fármacos como as sulfonamidas e cloranfenicol (BANGOURA & BARDSLEY, 2020).

A profilaxia da eimeriose baseia-se principalmente na interrupção das vias de transmissão do coccídio, objetivando reduzir a contaminação ambiental e, consequentemente, o número de indivíduos infectados (BANGOURA *et al.*, 2022). Recomenda-se a quimioprofilaxia com coccidiostáticos diluídos na água, leite ou ração (ODDEN *et al.*, 2018).

Recomenda-se a adoção de boas práticas de manejo e higiene, incluindo instalações bem ventiladas, se possível, com incidência solar direta, com a finalidade de reduzir a umidade local, remoção periódica das fezes e utilização de pisos vazados para evitar o acúmulo de urina e fezes (CARRAU *et al.*, 2018; KEETON & NAVARRE, 2018; BANGOURA & BARDSLEY, 2020; LIU *et al.*, 2024). Nos casos do uso de cama nas baias ou apriscos, é importante que esta seja trocada com frequência para evitar umida-

de. Os oocistos de *Eimeria* spp. apresentam alta resistência a condições ambientais e podem apresentar viabilidade por pelo menos um ano, especialmente em condições favoráveis, como ambientes com alta umidade e ausência de incidência solar, condições comumente observadas em sistemas intensivos de criação (LIU *et al.*, 2024).

Em áreas internas, como em sistemas de criação intensivo, pode-se realizar a desinfecção com desinfetantes físicos ou químicos. A exposição direta dos oocistos à luz ultravioleta por várias horas, assim como a altas temperaturas (por exemplo, acima de 39 °C por longos períodos) parece exercer efeito negativo sobre sua viabilidade. O hipoclorito de sódio a 6% ou em concentrações superiores mostra-se eficaz quando em contato com superfícies por período de no mínimo 2 horas; adicionalmente, cresóis e clorocresol podem ser utilizados (BANGOURA & BARDSLEY, 2020; BANGOURA *et al.*, 2022). Em virtude da transmissão fecal-oral do coccídio, torna-se essencial a higienização diária dos comedouros e bebedouros, além de organizá-los a fim de evitar que os animais defequem no seu interior. O fornecimento de água de qualidade aos animais também reduz as chances de infecção e, aliado a uma dieta de qualidade, contribui para a manutenção de um estado imunológico eficaz (LIU *et al.*, 2024).

Considerando que os animais adultos são as principais fontes de infecção para os jovens, a separação dos animais por faixa etária e estágio de produção é importante (MONTEIRO, 2017). Os animais jovens são mais susceptíveis à infecção por ainda não apresentarem imunidade adaptativa contra infecções primárias, o que pode resultar em quadros graves e até mesmo óbito dos animais (KHODAKARAM-TAFTI & HASHEMNIA, 2017). O controle sanitário de outras enfermidades no rebanho contribui para reduzir os desafios ao sistema imunológico dos

animais. Além disso, é importante reduzir a exposição dos animais a condições de estresse, como transporte, mudanças bruscas na alimentação, superlotação no piquete ou aprisco e condições climáticas adversas (LIU *et al.*, 2024).

Em sistemas extensivos de criação, pode-se aplicar o manejo rotacionado da pastagem, com a finalidade de evitar altas densidades de oocistos nas áreas destinadas à alimentação animal e, consequentemente, reduzir a pressão de infecção pelo coccídio (BANGOURA & BARDSLEY, 2020; ODDEN *et al.*, 2018). De forma geral, as medidas profiláticas não objetivam eliminar totalmente o coccídio do rebanho, mas favorecem infecções com baixa carga parasitária e, consequentemente, melhor resposta imunológica do hospedeiro, principalmente tratan-

do-se de casos de infecções primárias em animais jovens (BANGOURA & BARDSLEY, 2020).

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a eimeriose é uma importante doença em pequenos ruminantes, afetando principalmente os animais jovens e causando prejuízos econômicos para as propriedades. Por ser uma doença que necessita de controle sanitário, ainda há dificuldade em seu controle. É necessário conhecer novas formas de tratamento e de levar conhecimento à população, principalmente aos pequenos produtores que são atingidos em suas pequenas produções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALCALA-CANTO, Y. *et al.* First database of the spatial distribution of *Eimeria* species of cattle, sheep and goats in Mexico. *Parasitology Research*, v. 119, p. 1057, 2020. doi: 10.1007/s00436-019-06548-8.
- ALI, E.A. *et al.* Global prevalence of *Eimeria* species in goats: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 11, 2025. doi: 10.3389/fvets.2024.1537171.
- ANDREWS, A.H. Some aspects of coccidiosis in sheep and goats. *Small Ruminant Research*, v. 110, p. 93, 2013. doi: 10.1016/j.smallrumres.2012.11.011.
- BANGOURA, B. & BARDSLEY, K. D. Ruminant coccidiosis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v. 36, p. 187, 2020. doi: 10.1016/j.cvfa.2019.12.006.
- BANGOURA, B. *et al.* *Eimeria* infections in domestic and wild ruminants with reference to control options in domestic ruminants. *Parasitology Research*, v. 121, p. 2207, 2022. doi: 10.1007/s00436-022-07564-x.
- CARNEIRO, P.G. *et al.* Prevalence and risk factors of *Eimeria* spp. natural infection in sheep from northern Paraná, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, v. 31, e017421, 2022. doi: 10.1590/S1984-29612022004.
- CARRAU, T. *et al.* Fatores de risco associados que influenciam as infecções por *Eimeria* ovina no sul da Espanha. *Veterinary Parasitology*, v. 263, p. 54, 2018. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.10.004.
- CARVALHO JUNIOR, G.M. *et al.* High prevalence of pathogenic *Eimeria* spp. and the main risk factors associated with infection in goats from a semiarid region of Northeastern Brazil. *Tropical Animal Health and Production*, v. 55, p. 367, 2023. doi: 10.1007/s11250-023-03784-0.
- CHAPMAN, H.D. *et al.* A selective review of advances in coccidiosis research. *Advances in Parasitology*, v. 83, p. 93, 2013. doi: 10.1016/B978-0-12-407705-8.00002-1.
- CHENG, S. *et al.* Impacts of a highly pathogenic ovine *Eimeria* *ovinoidealis* on the growth of Hu lambs. *Veterinary Parasitology*, v. 330, 2024. doi: 10.1016/j.vetpar.2024.110250.
- CRUVINEL, L. *et al.* Espécies de *Eimeria* em bovinos leiteiros e de corte de diferentes idades no estado de Goiás, Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 27, p. 169, 2018. doi: 10.1590/S1984-296120180038.
- DAS, M. *et al.* Diversity of *Eimeria* spp. in dairy cattle of Guwahati, Assam, India. *Veterinary World*, v. 8, p. 941, 2015. doi: 10.14202/vetworld.2015.941-945.
- DENIZ, A. Baycox® 5% Toltrazurilcoccidiocide for lamb: technical manual. Germany: Bayer Health Care, 2008.
- DIAFERIA, M. *et al.* Eficácia da suspensão de toltrazuril a 5% (Baycox® Bayer) e diclazuril (Vecoxan® Janssen-Cilag) no controle de *Eimeria* spp. em cordeiros. *Parasitology Research*, v. 112, p. 163, 2013. doi: 10.1007/s00436-013-3440-1.
- ELMAHALLAWY, E.K. *et al.* S-methylcysteine ameliorates the intestinal damage induced by *Eimeria* *tenella* infection via targeting oxidative stress and inflammatory modulators. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, 2021. doi: 10.3389/fvets.2021.754991.
- EL-SHALL, N.A. *et al.* Phytochemical control of poultry coccidiosis: a review. *Poultry Science*, v. 101, 2022. doi: 10.1016/j.psj.2021.101542.
- FLEMING, S. *et al.* Parasite control programs, In: SMITH, B. *et al.*, editor. *Large animal internal medicine*. St. Louis: Missouri, 2020.
- GUEDES, A.C. *et al.* Metaphylactic strategies using toltrazuril against coccidiosis in goat kids. *Veterinary Parasitology*, v. 327, p. 110133, 2024. doi: 10.1016/j.vetpar.2024.110133.
- HASHEMNIA, M. *et al.* Prevalence, intensity, and pathological lesions of *Eimeria* infection in goats in Western Iran. *Comparative Clinical Pathology*, v. 24, p. 805, 2015. doi: 10.1007/s00580-014-1986-7.
- KEETON, S.T.N. & NAVARRE, C.B. Coccidiosis in large and small ruminants. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, v. 34, p. 201, 2018. doi: 10.1016/j.cvfa.2017.10.009.
- KHEIRANDISH, R. *et al.* Prevalence and pathology of coccidiosis in goats in southeastern Iran. *Journal of Parasitic Disease*, v. 38, p. 27, 2014. doi: 10.1007/s12639-012-0186-0.
- KHODAKARAM-TAFTI, A. & HASHEMNIA, M. An overview of intestinal coccidiosis in sheep and goats. *Revue de Médecine Vétérinaire*, v. 168, p. 9, 2017.
- LIU, M. *et al.* Epidemiological characteristics and prevention and control strategies for *Eimeria* spp. in sheep and goats in China: a systematic review. *Animal Diseases*, v. 4, p. 48, 2024. doi: 10.1186/s44149-024-00151-w.

- MACEDO, L.O. *et al.* Morphological and epidemiological data on *Eimeria* species infecting small ruminants in Brazil. *Small Ruminant Research*, v. 171, p. 37, 2019. doi: 10.1016/j.smallrumres.2018.12.006.
- MACEDO, L.O. *et al.* Prevalence and risk factors associated with infection by *Eimeria* spp. in goats and sheep in Northeastern Brazil. *Journal of Parasitic Diseases*, v. 44, p. 607, 2020. doi: 10.1007/s12639-020-01235-3.
- MARTINS, N.S. *et al.* Gastrointestinal parasites in sheep from the Brazilian Pampa Biome: prevalence and associated factors. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, v. 44, e001522, 2022. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm001522.
- MESA-PINEDA, C. *et al.* Chicken coccidiosis: from the parasite lifecycle to control of the disease. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, 2021. doi: 10.3389/fvets.2021.787653.
- MONTEIRO, S.G. *Parasitologia na medicina veterinária*. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.
- ODDEN, A. *et al.* Field evaluation of anticoccidial efficacy: a novel approach demonstrates reduced efficacy of toltrazuril against ovine *Eimeria* spp. in Norway. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, v. 8, p. 304, 2018. doi: 10.1016/j.ijpddr.2018.05.002.
- OLMOS, L.H. *et al.* First record of clinical coccidiosis (*Eimeria ovinoidalis*) in adult sheep from northwestern Argentina. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, v. 21, 2020. doi: 10.1016/j.vprsr.2020.100429.
- RIET-CORREA, F. *et al.* *Doenças de ruminantes e equinos*. 2 ed. São Paulo: Varela, 2001.
- RODRIGUES, C.A. *et al.* Prevalence of *Eimeria* spp. in goats from northern Paraná, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, v. 34, e022524, 2025. doi: 10.1590/S1984-29612025025.
- RODRÍGUEZ-VIVAS, R. *et al.* Potential economic impact assessment for cattle parasites in Mexico. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, v. 8, p. 61, 2017. doi: 10.22319/rmcp.v8i1.4305.
- RUFINO-MOYA, P.J. *et al.* Prevalence of gastrointestinal parasites in small ruminant farms in southern Spain. *Animals*, v. 14, p. 1668, 2024. doi: 10.3390/ani14111668.
- SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, R. *et al.* A questionnaire-based survey in Spain provides relevant information to improve the control of ovine coccidiosis. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 10, p. 1326431, 2023. doi: 10.3389/fvets.2023.1326431.
- SILVA, M.R. *et al.* Analysis of potential risk factors of caprine coccidiosis. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, v. 22, p. 100458, 2020. doi: 10.1016/j.vprsr.2020.100458.
- SONTAKKE, T. *et al.* The role of genetics in determining resistance to coccidiosis in goats a review of current research and future directions. *Molecular Biology Reports*, v. 50, p. 6171, 2023. doi: 10.1007/s11033-023-08520-3.
- SOUZA R.F. *et al.* Efficacy and economic analysis of two treatment regimens using toltrazuril in lambs naturally infected with *Eimeria* spp. on pasture. *Parasitology Research*, v. 116, p. 2911, 2017. doi: 10.1007/s00436-017-5597-5.
- TAUBERT, A. *et al.* Antigen-induced cytokine production in lymphocytes of *Eimeria bovis* primary and challenge infected calves. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 126, p. 309, 2008. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.09.003.
- WANG, L. *et al.* Efficacy of an oral solution prepared from the ultrasonic extract of *Radix dichroae* roots against *Eimeria tenella* in broiler chickens. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2020, 2020. doi: 10.1155/2020/3870902.
- YAN, X. *et al.* An epidemiological study of gastrointestinal nematode and *Eimeria* coccidia infections in different populations of Kazakh sheep. *PLoS ONE*, v. 16, e0251307, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0251307.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 11

TUBERCULOSE: IMUNOLOGIA DA INFECÇÃO POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

RAFAELA COSTA ARAGÃO¹
ALEX RICARDO FERREIRA²

1. Discente – Graduanda em Medicina da Universidade Tiradentes.
2. Docente – Universidade Tiradentes.

Palavras-chave

Tuberculose; Patogênese; Mycobacterium Tuberculosis.

DOI

10.59290/0925140075

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa milenar, ainda considerada uma das principais causas de morte por agentes bacterianos no mundo. Causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), sua transmissão ocorre principalmente por via aérea, através da inalação de partículas de aerossóis expelidas por indivíduos com a forma ativa da doença. Estima-se que aproximadamente um quarto da população mundial esteja infectada de forma latente, refletindo a capacidade do Mtb em modular respostas imunológicas e persistir no hospedeiro por longos períodos (QUEVAL *et al.*, 2018).

A imunopatogênese da TB é caracterizada pela complexa interação entre o bacilo e o sistema imunológico do hospedeiro. Os macrófagos alveolares constituem a primeira linha de defesa, fagocitando o Mtb e desencadeando mecanismos microbicidas. No entanto, o bacilo apresenta estratégias adaptativas para sobreviver em ambiente intracelular, incluindo a inibição da fusão fagossômica e a modulação de citocinas pró-inflamatórias. Essas adaptações resultam em uma resposta imune inata parcialmente eficaz, demandando a ativação da imunidade adaptativa, em especial a resposta Th1 mediada por linfócitos T CD4+, que produzem IFN- γ e TNF- α essenciais para o controle da infecção (COOPER, 2019).

A formação do granuloma é um dos aspectos centrais da imunopatogênese da TB. Essa estrutura, composta por macrófagos, células epitelioides, células gigantes multinucleadas, linfócitos e fibroblastos, busca conter a disseminação do bacilo. Contudo, ao mesmo tempo em que representa um mecanismo de defesa do hospedeiro, o granuloma oferece ao Mtb um nicho que favorece sua persistência em estado latente (GUIRADO & SCHLESINGER, 2018). A flexibilidade metabólica do Mtb, incluindo

sua adaptação a ambientes hipóxicos e pobres em nutrientes, reforça a dificuldade de erradicação completa da infecção (PAJUELO *et al.*, 2020).

No Brasil, a tuberculose mantém-se como um importante problema de saúde pública. De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/DATASUS), foram notificados 598.956 casos confirmados de TB entre 2019 e 2024, demonstrando a magnitude da carga da doença e sua persistência como desafio epidemiológico. A elevada incidência está associada a fatores sociais, vulnerabilidade populacional e dificuldades de acesso ao diagnóstico e tratamento, reforçando a necessidade de estratégias integradas de controle.

O objetivo deste estudo foi discutir os principais aspectos da imunopatogênese da tuberculose, abordando a resposta imune inata e adaptativa, a formação do granuloma, os mecanismos de evasão do Mtb e a relevância epidemiológica da doença no contexto brasileiro.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de agosto a setembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Departamento de Informação de Saúde do SUS (DATASUS). Foram utilizados os descritores: tuberculose; patogênese; *Mycobacterium tuberculosis*. Desta busca, foram encontrados 11 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2019 a 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e

que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram quatro artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: imunidade inata; imunidade adaptativa; formação e dinâmica do granuloma pulmonar; metabolismo e adaptação do bacilo; impacto epidemiológico no Brasil; perspectivas para diagnóstico, vacinas e terapias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A compreensão da tuberculose exige a análise integrada de múltiplos fatores, que vão desde os mecanismos celulares de defesa até as estratégias de evasão desenvolvidas pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Os resultados aqui reunidos permitem observar que a doença se caracteriza por um equilíbrio dinâmico entre a resposta imunológica do hospedeiro e a capacidade adaptativa do bacilo. Nesta seção, serão abordados, de forma organizada, os principais aspectos relacionados à imunidade inata e adaptativa, a formação do granuloma, as estratégias de sobrevivência do patógeno e a relevância epidemiológica no contexto brasileiro. A discussão desses tópicos busca destacar tanto os avanços no entendimento da imunopatogênese quanto às implicações práticas para diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de novas estratégias de controle da tuberculose.

Imunidade inata

A principal linha de defesa contra *M. tuberculosis* inicia-se com a infiltração do bacilo nos alvéolos e sua fagocitose por macrófagos alveolares e outras células fagocíticas. Essas células expressam receptores de reconhecimento padrão (PRRs), como TLRs e lectinas tipo C, que

reconhecem componentes da cápsula, parede ou secreções do bacilo, desencadeando cascatas pró-inflamatórias (KUMAR, 2019). Após internalização, o bacilo reside em um fagossomo onde o hospedeiro tenta ativar mecanismos microbicidas (espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, enzimas lisossômicas), sua fusão com lisossomos e acidificação do compartimento são cruciais para matar o microrganismo.

Entretanto, *M. tuberculosis* desenvolveu estratégias sofisticadas para interferir nesses mecanismos. Por exemplo, *M. tuberculosis* é capaz de modular a retenção da V-ATPase no fagossomo por meio da sinalização via CISH (*cytokine-inducible SH2-containing protein*), resultando na ubiquitinação e degradação da subunidade catalítica A da V-ATPase, o que impede acidificação eficaz do fagossomo e favorece a sobrevivência intracelular. Em paralelo, a ativação do fator de transcrição STAT3 via IL-10 supõe um freio à produção de citocinas inflamatórias e à indução de óxido nítrico (NO), favorecendo a sobrevivência do bacilo (QUEVAL *et al.*, 2018).

Além disso, adaptações metabólicas das células hospedeiras também influenciam sua eficácia antimicrobiana. Macrófagos ativados tendem a adotar metabolismo glicolítico (fenótipo “M1”), com maior produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto macrófagos polarizados para perfil mais anti-inflamatório (M2) utilizam fosforilação oxidativa e oxidação de ácidos graxos, favorecendo estados de tolerância ou latência. Em contexto de infecção por *M. tuberculosis*, essa reprogramação metabólica pode modular a capacidade microbicida do hospedeiro (KUMAR, 2019).

Imunidade adaptativa

O controle efetivo da infecção requer a ativação da imunidade adaptativa. Células dendríticas que capturam antígenos do bacilo migram

para linfonodos locais e linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. A resposta Th1 mediada por CD4⁺ é crucial: secreção de IFN- γ e TNF- α ativa macrófagos, potencializa produção de radicais livres e induz a expressão de moléculas antimicrobianas. Linfócitos CD8⁺ e células NK contribuem pela citotoxicidade direta, produção de IFN- γ e eliminação de células hospedeiras infectadas (COOPER, 2019).

Mesmo assim, *M. tuberculosis* manipula ambientes imunológicos: reduz a produção de IL-12, favorece a indução de citocinas regulatórias (como IL-10), estimula perfis de Tregs ou respostas menos protetoras e interfere em sinalizações intracelulares críticas (ZHAI, 2019). Por exemplo, modificações lipídicas, como aquelas mediadas pelo gene *mmaA4*, impactam a capacidade do bacilo de suprimir a produção de IL-12 por macrófagos, favorecendo a evasão imunológica (DAO, 2008). Dessa forma, apesar da ativação adaptativa, muitos bacilos permanecem viáveis em estado latente.

Formação e dinâmica do granuloma pulmonar

O granuloma é uma das características histopatológicas mais emblemáticas da TB, representando uma tentativa organizada do hospedeiro de conter o bacilo. Consiste em agregados celulares, macrófagos ativados, células epitelioides, células gigantes multinucleadas, linfócitos T e B, células da matriz e fibroblastos, que circunscrevem o local de infecção (GUIRADO & SCHLESINGER, 2018). Essa estrutura compartimentaliza o bacilo, limitando a disseminação, mas também pode gerar microambientes hipóxicos, pobres em nutrientes e com gradientes de estresse oxidativo, que favorecem o estado de dormência bacteriana.

Dentro desse contexto, a plasticidade metabólica de *M. tuberculosis* é essencial. O bacilo

adapta-se a esses nichos adversos via uso simultâneo de múltiplos substratos (ex. colesterol e glicerol) e manutenção de rotas metabólicas flexíveis para sobreviver em condições de recurso restrito (BORAH, 2021). Essa flexibilidade permite que *M. tuberculosis* suporte estresses redox, deprivações nutricionais e pressões do sistema imune sem ser eliminado. Assim, o granuloma funciona como um “equilíbrio tenso” entre contenção e persistência.

Além disso, mutantes de *M. tuberculosis* que induzem morte (pyroptose) do macrófago foram associados a resposta imune mais robusta e recrutamento de linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ efetores (MAXSON, 2023). Isso sugere que o controle da morte celular e da integridade da célula hospedeira é estratégico para a persistência do patógeno.

Metabolismo e adaptação do bacilo

O Mtb apresenta notável flexibilidade metabólica, o que lhe permite sobreviver em ambientes hipóxicos e pobres em nutrientes, como os encontrados no granuloma. Nessas condições, o bacilo utiliza múltiplas fontes de carbono, incluindo lipídios, e reduz seu metabolismo energético, entrando em estado de dormência que o torna mais resistente às drogas e à resposta imune (PAJUELO *et al.*, 2020).

Impacto epidemiológico no Brasil

No Brasil, a tuberculose mantém-se como uma das principais doenças infecciosas de relevância nacional. Entre 2019 e 2024, o DATASUS registrou 598.956 casos confirmados da doença. Esse número reflete não apenas a alta circulação do Mtb na população, mas também os desafios relacionados ao diagnóstico precoce, adesão ao tratamento e impacto das desigualdades sociais.

A elevada carga de casos, aliada ao conhecimento da imunopatogênese, demonstra a importância de estratégias integradas que considerem a evasão imune, a plasticidade metabólica do bacilo e as condições epidemiológicas locais.

Perspectivas para diagnóstico, vacinas e terapias

O aprofundamento do entendimento sobre imunopatogênese abre caminhos para avanços terapêuticos e vacinais. Novas vacinas poderiam explorar antígenos mais específicos do Mtb, superando a limitação da BCG em adultos. Do ponto de vista terapêutico, intervenções que bloqueiem proteínas como a PtpA, ou que interfiram na flexibilidade metabólica do bacilo, representam alvos promissores (QUEVAL *et al.*, 2018; PAJUELO *et al.*, 2020).

Assim, os achados discutidos evidenciam que a persistência do Mtb decorre da interação dinâmica entre mecanismos de defesa do hospedeiro e estratégias de evasão do bacilo. O cenário epidemiológico brasileiro reforça a necessidade de associar inovação científica a políticas de saúde pública para reduzir impactos.

CONCLUSÃO

Este estudo evidencia que a tuberculose permanece como uma das doenças infecciosas de

maior impacto global e nacional, resultado da complexa interação entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o sistema imunológico do hospedeiro. Observou-se que, embora a imunidade inata e adaptativa desempenhe papel essencial na contenção da infecção, o bacilo apresenta múltiplas estratégias de evasão, como a modulação da inflamação, o bloqueio da maturação fagossômica e a notável flexibilidade metabólica. Esses mecanismos favorecem sua persistência em estado latente, dificultando a erradicação da doença. No cenário brasileiro, com 598.956 casos notificados entre 2019 e 2024, torna-se evidente a relevância epidemiológica da TB e a necessidade de políticas públicas mais eficazes, que considerem tanto os determinantes sociais da saúde quanto os avanços científicos. Por conseguinte, reforça-se a importância de investir em pesquisas voltadas para vacinas de maior eficácia, terapias inovadoras que interfiram nos mecanismos de evasão do bacilo e estratégias diagnósticas mais sensíveis. Novos estudos devem aprofundar a compreensão da imunopatogênese, especialmente quanto à interação entre metabolismo bacteriano e resposta do hospedeiro, a fim de oferecer subsídios para o desenvolvimento de intervenções que possam reduzir a incidência e a mortalidade da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Casos de Tuberculose no Brasil entre 2019 e 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

COOPER, A.M. Respostas imunes mediadas por células na tuberculose. *Microbiology Spectrum*, v. 7, 2019.

GUIRADO, E. & SCHLESINGER, L.S. Modelando o granuloma de *Mycobacterium tuberculosis* – o campo de batalha crítico na imunidade do hospedeiro e na doença. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018.

PAJUELO, D. *et al.* Interações hospedeiro–patógeno: flexibilidade metabólica em *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Cellular Microbiology and Infection*, v. 10, 2020.

QUEVAL, C.J. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* controla a maturação do fagossomo e a inflamação em macrófagos por meio da fosfatase tirosina PtpA. *Anais da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América (PNAS)*, v. 115, p. 6833, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Relatório global sobre tuberculose 2023. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2023.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 12

VACINAS DE RNA: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

ANA VALÉRIA SANTOS DOS REIS¹
ALEX RICARDO FERREIRA²

1. Discente – Medicina da Universidade Tiradentes.

2. Docente – Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes.

Palavras-chave

Vacinação; Vacinas de mRNA; Imunização.

DOI

10.59290/0908151225

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A descoberta da vacinação no final do século XVII representou um divisor de águas na história da medicina. Após um experimento pioneiro em 1796, que inoculou material de lesões de vaca infectada por *cowpox* em um jovem, percebeu-se que a exposição prévia a essa forma branda de vírus conferia proteção contra a varíola (RAJA & JOTHY, 2024). Essa inovação científica, baseada em observação clínica e experimentação controlada, estabeleceu as bases conceituais da imunização e abriu caminho para o desenvolvimento de vacinas contra inúmeras outras enfermidades infecciosas (MONTEIRO *et al.*, 2023).

A importância das vacinas transcende a dimensão individual e manifesta-se no impacto coletivo sobre a humanidade. Graças a programas de imunização em massa, foi possível erradicar ou reduzir drasticamente doenças como o sarampo, a difteria e a coqueluche (FACCIOLÀ & VISALLI, 2023). Por tal motivo, a vacinação está consolidada como a ferramenta preventiva mais eficaz da medicina moderna, contribuindo para o aumento da expectativa de vida e a melhoria da qualidade de vida e saúde em escala global (RAJA & JOTHY, 2024).

Inseridas nesse panorama, as vacinas de RNA mensageiro (mRNA) representam um novo marco na história da imunização, fruto de avanços científicos que começaram a ser delineados ainda no final do século XX. Inicialmente consideradas instáveis e de difícil aplicação clínica, essas vacinas só ganharam força a partir de melhorias no desenho molecular, na estabilização de nucleotídeos e no uso de nanopartículas lipídicas como veículos de entrega, fatores que permitiram sua consolidação como uma plataforma inovadora em imunização preventiva e terapêutica (MARIUZZO *et al.*, 2024).

A emergência sanitária global causada pelo vírus SARS-CoV-2, caracterizada como pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), acelerou de maneira inédita o desenvolvimento e a aplicação dessa tecnologia. Em poucos meses, vacinas como a BNT162b2 (Pfizer – BioNTech) e a mRNA-1273 (Moderna) impactaram a comunidade científica apresentando eficácia superior a 90% em ensaios clínicos de fase III, o que comprovava a viabilidade da plataforma de RNA em larga escala (BLAKNEY *et al.*, 2021).

A aplicação em massa durante a pandemia demonstrou não apenas a eficácia contra a infecção pelo SARS-CoV-2, mas também a capacidade de adaptação rápida frente ao surgimento de variantes. Essa flexibilidade, derivada da facilidade em redesenhar a sequência genética do antígeno de interesse, posicionou as vacinas de mRNA como ferramentas estratégicas para o enfrentamento de epidemias futuras (CHEN *et al.*, 2024).

Apesar do protagonismo na luta contra a Covid-19, a relevância das vacinas de RNA ultrapassa o contexto pandêmico. Pesquisas recentes investigam sua aplicabilidade em diversas áreas, ao exemplo de seu uso no tratamento de cânceres e na prevenção de outras doenças infecciosas (WEI & HUI, 2022). Tal versatilidade confirma a mudança de paradigma no campo da imunização, antes centrado em plataformas proteicas e virais tradicionais.

Dessa forma, as vacinas de RNA consolidam-se como uma das mais promissoras inovações da medicina contemporânea. Sua rápida produção, elevada eficácia, segurança e potencial de aplicação em múltiplos cenários de saúde pública reforçam a expectativa de que desempenharão papel central no enfrentamento de doenças infecciosas e crônicas nas próximas décadas (WANG & YUAN, 2024).

O objetivo deste estudo foi abordar as perspectivas futuras para as vacinas de RNA, já que essa plataforma está em foco no meio científico, inseridas em um amplo leque de possibilidades para sua aplicação no âmbito da saúde mundial. Assim, a construção do presente capítulo pretende contemplar as novas variantes das vacinas de RNA e suas funções, além de explorar o uso dessas plataformas no combate a doenças de origem infecciosa ou não.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de junho a setembro de 2025, na qual foram empregadas as plataformas CAPES e Science.gov, junto das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed) e SciELO. Utilizou-se os descritores: Vacinas, Vacinas de mRNA, RNA Circular, Vacinas contra Covid-19, Vacinas Anticâncer. Desta busca, foram encontrados 410 periódicos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão aplicados foram: artigos em português e inglês, publicados no período de 2020 a 2025 e que abordavam de forma integral as temáticas propostas para esta pesquisa, sendo estudos do tipo metanálise, ensaio clínico randomizado ou revisão de literatura, disponibilizados gratuitamente na íntegra. Já os critérios de exclusão consistiram em artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 26 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando mecanismo de ação das vacinas de mRNA, aplicações da mes-

ma em doenças infecciosas no pós-pandemia, novas variantes das vacinas de mRNA, o emprego das vacinas de RNA no combate ao câncer e os desafios que essa plataforma ainda enfrenta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo de ação das vacinas de mRNA

Entende-se que as vacinas de RNA mensageiro (mRNA) utilizam o próprio maquinário celular do hospedeiro para produzir antígenos específicos, desencadeando respostas imunológicas adaptativas robustas. Diferentemente das vacinas convencionais, que introduzem antígenos prontos ou patógenos atenuados, as vacinas de mRNA entregam sequências genéticas que codificam proteínas virais de interesse, como a proteína *spike* do SARS-CoV-2, possibilitando uma resposta imune semelhante àquela gerada em infecções naturais, mas sem risco de doença (BETTINI & LOCCI, 2021).

Após a administração, geralmente por via intramuscular, o mRNA encontra-se encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNPs). Essas estruturas possuem função dupla: proteger a molécula de mRNA da degradação por ribonucleases e facilitar sua internalização pelas células do hospedeiro, especialmente células musculares e apresentadoras de antígeno. Além disso, as LNPs apresentam propriedades imunomodulatórias, atuando como adjuvantes ao estimular receptores da imunidade inata (WANG & YUAN, 2024).

Uma vez internalizado, o complexo LNP-mRNA sofre endocitose e, subsequentemente, fusão com membranas endossomais, liberando o mRNA no citoplasma (WANG & YUAN, 2024). Diferentemente dos vetores de DNA, não há necessidade de entrada nuclear, visto que a tradução do mRNA ocorre diretamente

nos ribossomos citoplasmáticos. Essa característica confere rapidez ao processo de síntese antigênica e reduz potenciais riscos de integração genômica (MARIUZZO *et al.*, 2024).

O mRNA liberado é traduzido em proteínas virais que sofrem processamento intracelular e são expostas na superfície celular por meio das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Antígenos endógenos são apresentados no MHC classe I, ativando linfócitos T CD8+, enquanto proteínas secretadas ou fagocitadas podem ser processadas e apresentadas em MHC classe II, estimulando linfócitos T CD4+ auxiliares (BLAKNEY *et al.*, 2021).

A ativação dos linfócitos T auxiliares é crucial, pois promove a maturação de linfócitos B nos centros germinativos dos linfonodos. Esse processo resulta na produção de plasmócitos secretando anticorpos neutralizantes de alta afinidade e na formação de células B de memória, responsáveis por respostas rápidas em exposições subsequentes ao patógeno. Dessa forma, há indução coordenada de imunidade humoral e celular, aumentando a eficácia protetora da vacina (BETTINI & LOCCI, 2021).

Outro ponto crucial para a eficácia das vacinas de mRNA relaciona-se às alterações químicas incorporadas às moléculas. A substituição de nucleosídeos naturais por análogos, como a N1-metil-pseudouridina, aumenta a estabilidade do mRNA e reduz a ativação exacerbada de sensores da imunidade inata, como os receptores *toll-like* (TLRs) e o RIG-I. Essas modificações permitem maior produção de antígeno com menor reatogenicidade, favorecendo o equilíbrio entre imunogenicidade e segurança (CHEN *et al.*, 2024).

Além disso, o desenho antigênico desempenha papel central. No caso das vacinas contra a Covid-19, optou-se por utilizar versões estabilizadas da proteína *spike* em conformação de pré-fusão, garantindo maior exposição de epítomos

neutralizantes e, consequentemente, maior eficácia na geração de anticorpos neutralizantes (MCCAFFERTY *et al.*, 2022). Essa estratégia de engenharia molecular exemplifica como o conhecimento estrutural do patógeno orienta o sucesso da plataforma de mRNA.

É importante destacar que as vacinas de mRNA também apresentam capacidade de induzir respostas imunológicas de longa duração. Estudos clínicos demonstraram a persistência de células T de memória e níveis significativos de anticorpos neutralizantes meses após a imunização. Embora ocorra declínio gradual da imunidade humoral, a memória celular contribui para proteção sustentada contra formas graves da doença (BUTT *et al.*, 2022).

Em síntese, o mecanismo de ação das vacinas de mRNA combina inovação biotecnológica e fundamentos da imunologia adaptativa (LEONARDELLI *et al.*, 2021). O emprego de nanopartículas lipídicas, modificações estruturais do mRNA, seleção criteriosa de antígenos e indução coordenada de respostas celulares e humorais explica a alta eficácia dessas vacinas frente à Covid-19 e sustenta sua expansão para outras áreas, como a oncologia e a prevenção de doenças autoimunes (CHANDRA *et al.*, 2024).

Novas aplicações das vacinas de RNA em doenças infecciosas no pós-Covid-19

Entre os principais alvos explorados para essa modalidade de imunização, destaca-se o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Apesar de décadas de pesquisa, ainda não existe uma vacina eficaz aprovada contra o HIV (MU *et al.*, 2021). Nesse contexto, a tecnologia de vacinas de mRNA oferece vantagens, como a possibilidade de induzir respostas humorais e celulares efetivas e a flexibilidade para inserir múltiplos antígenos em uma mesma formulação. As estratégias desenvolvidas até o momento visam estimular a produção de anticorpos

amplamente neutralizantes (bnAbs), capazes de bloquear diferentes variantes do vírus, e a ativação de linfócitos T citotóxicos, fundamentais para a eliminação de células infectadas (MU *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de vacinas de mRNA contra o HIV enfrenta, no entanto, desafios específicos. A diversidade genética do vírus e sua capacidade de escapar da resposta imune dificultam a indução de bnAbs eficazes. Para contornar essa limitação, pesquisas recentes têm explorado protocolos de imunização sequencial, nos quais diferentes imunógenos são administrados de forma programada, guiando o amadurecimento de células B até a produção de anticorpos neutralizantes de amplo espectro (MU *et al.*, 2021).

Outro exemplo que vem sendo estudado é a aplicação dessa plataforma contra o vírus da raiva. Vacinas de mRNA contra a raiva têm se mostrado promissoras em modelos pré-clínicos, proporcionando respostas imunológicas rápidas e potentes, com potencial de substituir as formulações convencionais e de aumentar a cobertura vacinal em regiões endêmicas (FANG *et al.*, 2024).

Além de HIV e raiva, há um crescente interesse em aplicar vacinas de mRNA em outras doenças infecciosas, como zika, influenza e vírus sincicial respiratório (RSV) (CHAUDHARY *et al.*, 2021). No caso da influenza, por exemplo, vacinas de mRNA já demonstraram induzir respostas de células T foliculares auxiliares e a formação de centros germinativos, elementos fundamentais para a geração de memória imunológica duradoura. Essa característica pode superar limitações das vacinas tradicionais, que frequentemente apresentam eficácia reduzida devido à variabilidade antigênica sazonal do vírus (LEONARDELLI *et al.*, 2021). O RSV tem sido alvo de ensaios pré-clínicos com vacinas de mRNA capazes de induzir altos

títulos de anticorpos neutralizantes (LEONARDELLI *et al.*, 2021).

Variantes das vacinas de RNA

Constatou-se, na revisão de literatura, o fato de que as limitações inerentes ao mRNA linear, como sua instabilidade frente a ribonucleases e a necessidade de doses relativamente altas, impulsionaram o desenvolvimento de novas variantes da plataforma de RNA, principalmente as vacinas de RNA circular (circRNA) e as vacinas de RNA autoamplificante (repRNA ou saRNA) (BLAKNEY *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2024).

O circRNA se trata de uma molécula de RNA em forma de anel, caracterizada pela ausência de extremidades 5' e 3', o que lhe confere alta resistência à degradação enzimática. Essa estabilidade prolonga sua meia-vida intracelular, permitindo maior tempo de tradução proteica e, conseqüentemente, resposta imunológica mais duradoura quando comparado ao mRNA linear (LIU *et al.*, 2022). Ademais, essas moléculas podem ser sintetizadas artificialmente com a inclusão de elementos como sítios internos de entrada de ribossomo (IRES), que permitem a tradução independente de cap, aumentando a flexibilidade na expressão de antígenos (ZHANG *et al.*, 2024).

As pesquisas recentes demonstraram que vacinas baseadas em circRNA não apenas mantêm níveis sustentados de expressão antigênica, mas também induzem respostas humorais e celulares mais completas. Estudos comparativos indicam que doses equivalentes de circRNA produzem maior proporção de anticorpos neutralizantes do que vacinas de mRNA, sugerindo maior eficiência imunológica (BU *et al.*, 2025). Tal característica é especialmente relevante em contextos de doenças infecciosas de rápida disseminação e em imunoterapia contra tumores,

nos quais a persistência do antígeno é fundamental.

Outro desenvolvimento inovador corresponde às vacinas de RNA replicativo (repRNA ou saRNA), derivadas de vírus de RNA de fita simples. Essas moléculas contêm regiões não estruturais que codificam polimerases dependentes de RNA, conferindo-lhes a capacidade de autorreplicação no citoplasma da célula hospedeira (TANG *et al.*, 2025). Dessa forma, uma única molécula de repRNA pode originar milhões de cópias intracelulares, aumentando significativamente a produção do antígeno e reduzindo a necessidade de doses elevadas (BLAKNEY *et al.*, 2021).

As vacinas repRNA apresentam vantagens adicionais, como a indução de imunidade celular mais pronunciada, especialmente respostas mediadas por linfócitos T CD8+, fundamentais na defesa contra vírus intracelulares e células tumorais. Além disso, a produção de RNA de dupla fita durante a replicação funciona como adjuvante natural, estimulando vias inatas do sistema imune (TANG *et al.*, 2025).

Apesar das vantagens, tanto as vacinas de circRNA quanto as de repRNA ainda se encontram em estágios iniciais de desenvolvimento clínico. A circularização de RNAs *in vitro* ainda apresenta baixa eficiência, e os sistemas de entrega carecem de maior especificidade para diferentes tecidos. No caso das vacinas repRNA, a resposta imune inata exacerbada pode limitar a expressão prolongada dos antígenos e gerar efeitos adversos, exigindo formulações otimizadas que equilibrem segurança e eficácia (BU *et al.*, 2025).

Do ponto de vista de aplicabilidade, essas novas variantes de vacinas de RNA apresentam enorme potencial não apenas contra agentes infecciosos, mas também na oncologia, dada sua capacidade de induzir respostas imunes celula-

res robustas e sustentadas. Ensaios recentes sugerem que circRNA e repRNA podem ser integrados a estratégias de vacinas terapêuticas contra diferentes tipos de câncer, expandindo o espectro da imunoterapia de precisão (BU *et al.*, 2025; TANG *et al.*, 2025).

Uso de vacinas de RNA no combate ao câncer

O sucesso das vacinas de RNA contra o SARS-CoV-2 acelerou a translação dessa tecnologia para a oncologia, permitindo o desenvolvimento de formulações personalizadas (HUFF *et al.*, 2022). Foi observado que essas vacinas atuam por meio da entrega de sequências sintéticas que codificam antígenos tumorais, possibilitando que as células hospedeiras traduzam essas proteínas e as apresentem ao sistema imunológico. Essa estratégia estimula a resposta de linfócitos T citotóxicos e auxiliares, bem como a produção de anticorpos específicos, favorecendo o reconhecimento e a destruição das células neoplásicas. A ausência de risco de integração genômica e a rápida degradação do RNA contribuem para a segurança do seu uso em comparação com vacinas de DNA ou baseadas em vetores virais (LAILA *et al.*, 2024).

Também, as vacinas podem ser desenhadas para codificar neoantígenos derivados de mutações tumorais específicas de cada paciente, o que representa uma abordagem altamente individualizada. Ensaios clínicos com vacinas de RNA personalizadas mostraram a indução de respostas de células T específicas em tumores como melanoma e adenocarcinoma pancreático, que historicamente apresentam resistência a terapias convencionais (HUFF *et al.*, 2022).

Além do mRNA linear convencional, as novas variantes tecnológicas vêm sendo exploradas para essa finalidade. O circRNA, por apresentar maior estabilidade, é citado em diversos

estudos recentes, indicando seu potencial em tumores de difícil tratamento, como o melanoma, com resultados encorajadores em modelos pré-clínicos (ZHANG *et al.*, 2024).

Ainda, tem-se estudado o uso de vacinas com RNA autoamplificante (*self-amplifying mRNA* – SAM) que, por sua vez, é derivado de vírus de RNA de fita simples positiva e tem a capacidade de se replicar no interior da célula, aumentando de forma significativa a produção de proteínas tumorais-alvo. A utilização de SAM no contexto oncológico tem mostrado resultados promissores, sobretudo pela capacidade de induzir respostas imunes prolongadas e potentes (YANG & CUI, 2024).

Outra variante promissora é a RepRNA, que potencializa a expressão de antígenos tumorais por meio da atividade de polimerases virais preservadas em sua construção. Estudos demonstram que essa plataforma é capaz de induzir respostas celulares e humorais mais amplas e duradouras, configurando-se como uma ferramenta altamente atrativa para imunoterapia contra o câncer (TANG *et al.*, 2025).

O sucesso das vacinas de RNA também depende da escolha dos antígenos tumorais-alvo. Estratégias analisadas recentemente concentram-se no uso de neoantígenos, que não estão presentes em células normais e, portanto, são reconhecidos de forma mais eficiente pelo sistema imunológico. Essa abordagem minimiza a tolerância imunológica e amplia as chances de resposta antitumoral efetiva. Junto a isso, a combinação de múltiplos epítomos em uma única formulação vem sendo explorada para ampliar a resposta (LAILA *et al.*, 2024).

Do ponto de vista clínico, as vacinas de RNA vêm sendo testadas tanto em regimes isolados quanto em combinação com outras modalidades de imunoterapia, como inibidores de *checkpoint* imunológico (anti-PD-1/PD-L1 e

anti-CTLA-4). Os resultados preliminares sugerem sinergia entre as abordagens, uma vez que o RNA estimula a geração de células T específicas, enquanto os bloqueadores de *checkpoint* previnem a exaustão dessas células (WEI & HUI, 2022). Essa integração poderá representar um novo paradigma no tratamento oncológico.

Principais desafios da empregabilidade das vacinas de RNA

Na literatura, observa-se que dentre os principais entraves destacam-se questões relacionadas à estabilidade do RNA, complexidades na cadeia de distribuição, segurança em longo prazo e aceitação pública (KNEZEVIC *et al.*, 2021; MARIUZZO *et al.*, 2024).

Um dos obstáculos mais significativos refere-se à instabilidade intrínseca do RNA, que o torna suscetível à degradação por nucleases. Isso exige formulações sofisticadas, como nanopartículas lipídicas (LNPs), e condições rígidas de armazenamento e transporte. Tais fatores elevam os custos e dificultam a logística, sobretudo em países de baixa e média renda, comprometendo a equidade no acesso global às vacinas (LEONARDELLI *et al.*, 2021).

Outro desafio central reside na compreensão incompleta dos mecanismos de ação dessas vacinas. Embora estudos demonstrem elevada imunogenicidade, induzindo respostas humorais e celulares robustas, ainda existem lacunas quanto à duração da imunidade e aos possíveis efeitos adversos de longo prazo (CHANDRA *et al.*, 2024). Isso é particularmente relevante quando se considera a aplicação da plataforma de mRNA em contextos além das doenças infecciosas, como câncer e doenças autoimunes (WEI & HUI, 2022).

Do ponto de vista produtivo, a fabricação em larga escala demanda processos altamente padronizados e investimentos expressivos em

infraestrutura tecnológica. Embora a transcrição *in vitro* permita rapidez e flexibilidade, a escalabilidade e a redução de custos ainda configuram barreiras importantes. Ademais, a dependência de insumos específicos, como lipídios e enzimas, pode gerar gargalos produtivos e afetar a autonomia tecnológica de diferentes países (KNEZEVIC *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a hesitação vacinal constitui um entrave não técnico, mas social, que impacta diretamente a empregabilidade das vacinas de RNA. A desinformação sobre segurança e eficácia, somada à desconfiança em relação às tecnologias inovadoras, reforça a necessidade de políticas de comunicação científica transparentes e de estratégias voltadas à ampliação da confiança pública (MARIUZZO *et al.*, 2024).

No campo das perspectivas futuras, merece destaque o desenvolvimento de vacinas de mucosa, especialmente as intranasais. Esse tipo de aplicação poderia induzir imunidade local, bloqueando a entrada do patógeno e reduzindo a transmissão, além de simplificar a administração ao dispensar seringas e equipes especializadas. Estudos experimentais, inclusive em modelos de SARS-CoV-2, já demonstraram respostas imunes protetoras após imunização intranasal, evidenciando a viabilidade dessa abordagem (KALIL, 2023).

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão integrativa evidenciam que as vacinas de RNA mensageiro se

consolidam como uma plataforma inovadora e altamente eficaz, cujo mecanismo de ação confere rapidez, segurança e capacidade de indução de respostas humorais e celulares duradouras.

Os resultados demonstram que, para além da Covid-19, essa tecnologia apresenta potencial contra diversas doenças infecciosas, como HIV, influenza e vírus sincicial respiratório, superando limitações de vacinas convencionais em cenários de alta variabilidade genética.

As variantes tecnológicas, como circRNA e repRNA, representam avanços importantes ao ampliar a estabilidade, a potência imunológica e a possibilidade de aplicações em áreas emergentes, sobretudo na oncologia.

Na imunoterapia contra o câncer, as vacinas de RNA se destacam pela personalização baseada em neoantígenos e pela integração com outras modalidades terapêuticas, configurando um novo paradigma no tratamento de tumores resistentes.

Conclui-se que, embora existam desafios relacionados à estabilidade molecular, logística de distribuição e hesitação vacinal, as vacinas de RNA representam um marco no campo da imunização e devem ocupar papel central nas estratégias de saúde global, exigindo contínuo investimento científico e tecnológico para sua plena consolidação. Estudos futuros deverão priorizar a otimização das formulações, o desenvolvimento de vias alternativas de administração e a ampliação do acesso equitativo a essa tecnologia em escala global.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, P. *et al.* Safety and immunogenicity of an optimized self-replicating RNA platform for low dose or single dose vaccine applications: a randomized, open label Phase I study in healthy volunteers. *Nature Communications*, v. 16, 2025. doi: 10.1038/s41467-025-55843-9.
- BETTINI, E. & LOCCI, M. SARS-CoV-2 mRNA vaccines: immunological mechanism and beyond. *Vaccines*, v. 9, p. 147, 2021. doi: 10.3390/vaccines9020147.
- BLAKNEY, A.K. *et al.* An update on self-amplifying mRNA vaccine development. *Vaccines*, v. 9, p. 97, 2021. doi: 10.3390/vaccines9020097.
- BU, T. *et al.* Expanding the potential of circular RNA (circRNA) vaccines: a promising therapeutic approach. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 2025. doi: 10.3390/ijms26010379.
- BUTT, A.A. *et al.* Relative vaccine effectiveness of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 messenger RNA vaccine booster dose against the Omicron variant. *Clinical Infectious Diseases*, v. 75, p. 2161, 2022. doi: 10.1093/cid/ciac328.
- CHANDRA, S. *et al.* mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Oncology Research*, v. 32, p. 1543, 2024. doi: 10.32604/or.2024.043987.
- CHEN, Z. *et al.* Global research on RNA vaccines for COVID-19 from 2019 to 2023: a bibliometric analysis. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1259788, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1259788.
- CORRÊA FILHO, H.R. & RIBEIRO, A.A. Vacinas contra a Covid-19: a doença e as vacinas como armas na opressão colonial. *Saúde em Debate*, v. 45, p. 5, 2021. doi: 10.1590/0103-1104202112800.
- FIGUEIREDO, B.Q. *et al.* Vacinas de mRNA contra a Covid-19: aberta uma nova janela no campo da imunologia. *Research, Society and Development*, v. 10, e246101018818, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i10.18818.
- KALIL, J. Vacinas passado e futuro: reflexões para discussão. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 7, p. 325, 2023.
- KNEZEVIC, I. *et al.* Development of mRNA vaccines: scientific and regulatory issues. *Vaccines*, v. 9, p. 81, 2021. doi: 10.3390/vaccines9020081.
- LAILA, U.E. *et al.* Emerging prospects of mRNA cancer vaccines: mechanisms, formulations, and challenges in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1448489, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1448489.
- LEONARDELLI, L. *et al.* Literature mining and mechanistic graphical modelling to improve mRNA vaccine platforms. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 738388, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.738388.
- LIU, X. *et al.* Circular RNA: an emerging frontier in RNA therapeutic targets, RNA therapeutics, and mRNA vaccines. *Journal of Controlled Release*, v. 348, p. 84, 2022. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.05.043.
- MARIUZZO, I.C.A. *et al.* Vacinas de mRNA: mecanismo de imunogenicidade e eficácia comparada a outras plataformas vacinais. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, p. 2537, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n10p2548-2561.
- MCCAFFERTY, S. *et al.* A dual-antigen self-amplifying RNA SARS-CoV-2 vaccine induces potent humoral and cellular immune responses and protects against SARS-CoV-2 variants through T cell-mediated immunity. *Molecular Therapy*, v. 30, p. 2968, 2022. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.04.014.
- MENEGALI, B.T. *et al.* Vertical transmission of maternal COVID-19 antibodies after CoronaVac vaccine: a case report. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, e0385, 2021. doi: 10.1590/0037-8682-0385-2021.
- MU, Z. *et al.* HIV mRNA vaccines: progress and future paths. *Vaccines*, v. 9, p. 134, 2021. doi: 10.3390/vaccines9020134.
- RAJA, N. & JOTHY, A. A. Edward Jenner's discovery of vaccination: impact and legacy. *Cureus*, v. 16, e68993, 2024. doi: 10.7759/cureus.68993.
- RANDO, H.M. *et al.* The coming of age of nucleic acid vaccines during COVID-19. *mSystems*, v. 8, e00928, 2023. doi: 10.1128/msystems.00928-22.
- SOUZA, D.A.B. *et al.* Relação dos efeitos colaterais com os tipos de vacinas da Covid-19. *Research, Society and Development*, v. 12, e10121243849, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i12.43849.
- TANG, L. *et al.* Replicon RNA vaccines: design, delivery, and immunogenicity in infectious diseases and cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 18, p. 43, 2025. doi: 10.1186/s13045-025-01694-2.

WANG, C. & YUAN, F. A comprehensive comparison of DNA and RNA vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 210, p. 115340, 2024. doi: 10.1016/j.addr.2024.115340.

WEI, J. & HUI, A.-M. The paradigm shift in treatment from Covid-19 to oncology with mRNA vaccines. *Cancer Treatment Reviews*, v. 107, p. 102405, 2022. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102405.

YANG, X. *et al.* Bibliometric analysis of RNA vaccines for cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 19, p. 2231333, 2023. doi: 10.1080/21645515.2023.2231333.

ZHANG, Z. *et al.* Advances in engineering circular RNA vaccines. *Pathogens*, v. 13, p. 692, 2024. doi: 10.3390/pathogens13080692.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 13

CONTAMINAÇÃO DE LEITE E DERIVADOS POR *SALMONELLA* SPP. E IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE HUMANA

JOÃO GUILHERME BEZERRA CAETANO¹
FÁBIO SOUZA ANANIAS OLIVEIRA¹
TAINÁ MARQUES BERTUZZI¹
ANNA BEATRIZ ALVES DE LIMA¹
JOSIANE SILVA GONÇALVES¹
ANA LARISSA DA SILVA SANTOS¹
CAMILA SAMPAIO MOREIRA¹
MARIA CLARA CABRAL HONOR CATTANEO¹
BRENO BEZERRA ARAGÃO²

1. Discente - Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri.

2. Docente - Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri.

Palavras-chave

Bactéria; Laticínio; Segurança Alimentar.

DOI

10.59290/0810512045

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A contaminação de alimentos pode ocorrer em todas as etapas da cadeia produtiva, desde o processamento até o consumo final, configurando uma importante causa de morbidade e mortalidade em escala mundial. Entre os agentes envolvidos, destaca-se o gênero *Salmonella spp.*, bactéria entérica que habita o trato intestinal de animais de sangue quente e frio e que está frequentemente associada às enfermidades transmitidas por alimentos. Nos últimos anos, a frequência de infecções por essa bactéria tem aumentado tanto em humanos quanto em animais (FLORES & MELO, 2015).

Alimentos contaminados funcionam como verdadeiros meios de cultivo, favorecendo a multiplicação de microrganismos patogênicos. Entre estes, *Salmonella spp.* é considerado um dos principais agentes causadores de doenças transmitidas por alimentos (DTAs) (LUSTOSA *et al.*, 2021). Trata-se de uma bactéria gram-negativa, em forma de bastonete, móvel, anaeróbia facultativa, não fermentadora de lactose, oxidase-negativa e não esporulada. Após a ingestão, pode aderir à mucosa intestinal, penetrar nas células M e multiplicar-se em vacúolos citoplasmáticos, alcançando a corrente sanguínea e o sistema linfático. Os sintomas incluem febre, diarreia, cólicas abdominais e vômitos, geralmente entre 12 e 72 horas após a infecção, com maior gravidade em crianças menores de cinco anos e idosos (CHEESBROUGH, 2005). Seus sorovares podem causar desde gastroenterite autolimitada até febre tifoide sistêmica (MURRAY *et al.*, 2015).

Os surtos de salmonelose não tifoide estão associados principalmente ao consumo de alimentos de origem animal, como leite e seus derivados. Condições higiênicas inadequadas durante a obtenção e o processamento do leite fa-

vorecem a presença e a multiplicação de microrganismos patogênicos, como *Salmonella spp.*, que, quando presente no leite cru, pode contaminar toda a cadeia produtiva. O leite obtido ou processado sem os devidos cuidados constitui, assim, uma importante via de transmissão de patógenos ao ser humano, inclusive de caráter zoonótico, representando risco significativo para a saúde pública (GENEROSO & LANGONI, 2011).

Diante desse cenário, o objetivo do presente estudo foi abordar as implicações do consumo de produtos contaminados por *Salmonella spp.*, destacando seu impacto na saúde humana e a importância de práticas higiênicas na produção de alimentos de origem animal.

MÉTODO

Este trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão de literatura acerca da contaminação de leite e derivados por *Salmonella spp.* A busca contemplou publicações disponíveis nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, PubMed, *Science Direct*, Scopus e Portal de Periódicos CAPES, abrangendo o período de 2011 a 2025.

Para a pesquisa bibliográfica, foram utilizados descritores padronizados relacionados ao agente etiológico e ao veículo de transmissão. Os termos empregados foram: “*Salmonella*”, “Infecções por *Salmonella*” e “*Salmonelose Animal*”, associados à temática da bactéria. Quanto à contaminação de leite e seus derivados, utilizaram-se os descritores “Leite”, “Produtos Lácteos”, “Produtos Fermentados do Leite”, “Contaminação de Alimentos”, “Doenças Transmitidas por Alimentos” e “Inocuidade dos Alimentos”. A combinação dos termos foi realizada com os operadores booleanos AND e OR, conforme a necessida-

de de refinamento dos resultados. Os descritores foram extraídos dos vocabulários controlados *MeSH* (*Medical Subject Headings*) e *DeCS* (Descritores em Ciências da Saúde), reconhecidos internacionalmente por fornecerem terminologia padronizada.

Os critérios de inclusão adotados foram: (a) artigos publicados em inglês ou português; (b) trabalhos disponíveis gratuitamente e na íntegra; e (c) estudos que abordassem diretamente o tema central da pesquisa. Como critérios de exclusão, foram descartados comentários, cartas ao editor e publicações que não tratassem do objeto de estudo.

A pesquisa foi conduzida utilizando filtros aplicados a título, resumo e assunto. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e as informações extraídas foram organizadas em planilha contendo ano de publicação, autores, base de dados e periódico. Os dados foram compilados no *software Microsoft Office Word* e analisados de forma a correlacionar os parâmetros estudados. O processo de síntese dos resultados ocorreu por meio de análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, sendo os achados apresentados em formato dissertativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os alimentos atuam como substratos que favorecem a multiplicação de microrganismos, funcionando como verdadeiros meios de cultura. Nesse contexto, o gênero *Salmonella* spp. destaca-se por ser um dos principais agentes causadores de DTAs (SILVA *et al.*, 2018). Os estudos analisados reforçam a relevância da contaminação de leite e derivados por *Salmonella* spp. como um problema recorrente tanto na cadeia produtiva quanto na saúde pública.

A discussão dos resultados busca integrar os aspectos científicos e epidemiológicos dessa

bactéria com suas implicações práticas, fornecendo uma visão abrangente que contempla desde os mecanismos biológicos até os impactos para consumidores e sistemas de vigilância. Dessa forma, os tópicos seguintes abordam, de maneira sistemática, a etiologia, a patogenicidade e a epidemiologia da infecção, seguidos das repercussões para a saúde pública e das medidas de prevenção e controle.

Etiologia

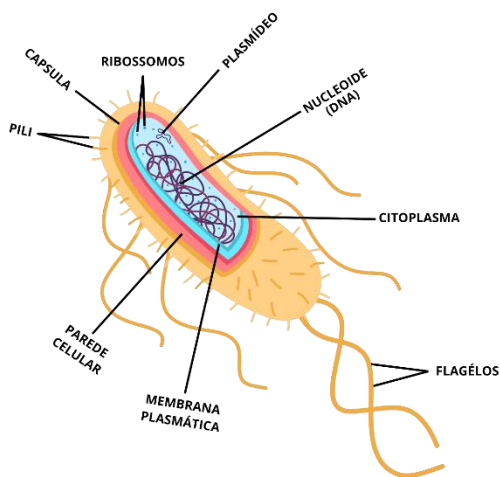
O gênero *Salmonella* foi descrito em 1885, recebendo essa denominação em homenagem ao patologista Daniel Salmon. Integrante da família *Enterobacteriaceae*, apresenta-se como bacilos gram-negativos, não esporulados, geralmente flagelados, anaeróbios facultativos, capazes de fermentar glicose e outros açúcares, além de descarboxilar aminoácidos, como a lisina (SANTOS *et al.*, 2013).

Esse gênero é responsável por três grupos principais de doenças: febre tifoide (*Salmonella Typhi*), febres entéricas (*Salmonella Paratyphi*) e enterocolites (demais sorovares de *Salmonella*). Atualmente, reconhecem-se duas espécies: *Salmonella enterica* e *Salmonella bongori*. Entre estas, as cepas mais associadas a patologias humanas pertencem a *S. enterica* subsp. *enterica*, cujo habitat natural são animais de sangue quente e que respondem por cerca de 99% dos casos de salmonelose em humanos (SILVA *et al.*, 2018).

Segundo Lima e Sousa (2002), a bactéria habita o trato intestinal de humanos e animais, integrando a família *Enterobacteriaceae*. Conforme Brooks *et al.* (2014), a classificação do gênero *Salmonella* é complexa, visto que representa mais uma continuidade evolutiva do que espécies rigidamente delimitadas. Trata-se de bacilos gram-negativos, não esporulados, anaeróbios facultativos, oxidase-negati-

vos e, em sua maioria, flagelados. O crescimento ocorre em ampla faixa de pH (4 a 9), sendo o ideal próximo a 7. A temperatura de multiplicação varia entre 5 °C e 45 °C, com predileção por 37 °C (MENDONÇA, 2016), embora esse valor possa variar conforme o sorotipo (FRANCO & LANDGRAF, 2005).

Figura 13.1 Estrutura celular da *Salmonella*



Patogenia

A forma mais recorrente de infecção por *Salmonella* é a gastroenterite aguda, cujo período de incubação varia de 4 a 72 horas após a ingestão de água ou alimentos contaminados. Os sintomas iniciais incluem febre, náuseas, calafrios, vômitos, cólicas abdominais e diarreia, que pode ser sanguinolenta. A febre, quando presente, geralmente regride em até 72 horas, enquanto a diarreia persiste de 3 a 7 dias, apresentando caráter autolimitado. Em média, após cinco semanas, a bactéria é eliminada pelas fezes. Em cerca de 5 a 10% dos casos ocorre bacteremia, a qual pode evoluir para infecções focais, como osteomielite, artrite séptica e meningite. Pacientes imunocomprometidos apresentam maior risco de desenvolver infecções prolongadas ou recorrentes (COSBY *et al.*, 2015).

Por definição, patogenicidade corresponde à capacidade de um microrganismo em causar

doença, enquanto a virulência refere-se à intensidade da manifestação clínica provocada pelo agente (BROOKS *et al.*, 2009). A salmonelose, segundo o Ministério da Saúde, é uma zoonose que acomete humanos e está associada ao consumo de água ou alimentos contaminados por *Salmonella spp.* (BRASIL, 2011). Após a ingestão, a bactéria atravessa a barreira epitelial intestinal, alcança a lâmina própria e inicia o processo de multiplicação. *Salmonella* possui a capacidade de invadir enterócitos, induzindo a formação de pseudópodos (Figura 13.2), que facilitam sua fagocitose mesmo em células não especializadas. Uma vez internalizada, permanece em vacúolos intracelulares, promovendo alterações morfológicas temporárias e criando condições adequadas para sua sobrevivência (SHINOHARA *et al.*, 2008).

Figura 13.2 Invasão da parede do intestino por *Salmonella*



Fonte: NOGUEIRA & PONCE, 2021.

A inflamação intestinal resultante está associada não apenas à invasão bacteriana, mas também à liberação de prostaglandinas, que estimulam a adenilciclase, promovendo maior secreção de eletrólitos e água, culminando em diarreia aquosa. O desenvolvimento da gastroenterite depende da dose infectante, que varia conforme o número de microrganismos ingeridos e o sorotipo envolvido (SHINOHARA *et al.*, 2008). De acordo com Ochoa e Rodríguez (2005), a gravidade da infecção pode oscilar

desde quadros gastrointestinais leves até infecções sistêmicas graves, dependendo de fatores como o sorovar, o estado imunológico do hospedeiro, a carga bacteriana ingerida e os fatores de virulência expressos pelo agente. Nesse sentido, Ohl e Miller (2001) destacam que, em sorovares mais virulentos, a infecção pode ultrapassar a mucosa intestinal, utilizando os fagócitos como reservatórios. Após a replicação intracelular, o patógeno dissemina-se para órgãos do sistema reticuloendotelial, como fígado e baço, contribuindo para o desenvolvimento de septicemia, que, em casos graves, pode levar ao óbito do hospedeiro.

Epidemiologia

A transmissão de *Salmonella* não tifoide de populações animais para humanos através da cadeia alimentar, sobretudo por alimentos de origem animal, permanece como relevante problema de saúde pública, frequentemente resultando em casos de infecção (ANGULO *et al.*, 2000; HOHMANN, 2001; RABSCH *et al.*, 2001; THRELFALL, 2002; HELMS *et al.*, 2005; EFSA, 2006). Em geral, essas infecções manifestam-se como gastroenterites agudas, autolimitadas, caracterizadas por diarreia, febre e dor abdominal (ANGULO *et al.*, 2000; HOHMANN, 2001). Contudo, em crianças, idosos e imunossuprimidos, podem evoluir para formas sistêmicas graves, exigindo tratamento antimicrobiano adequado (VUGIA *et al.*, 2004).

Apesar dos esforços para reduzir as doenças transmitidas por alimentos, a incidência da salmonelose humana não apresenta declínio significativo (RABSCH *et al.*, 2001; HELMS *et al.*, 2005). Nos Estados Unidos, a salmonelose corresponde a cerca de metade dos surtos bacterianos (LYNCH *et al.*, 2006), com 30 a 40 mil casos notificados anualmente ao *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Entretanto, estima-se que aproximadamente 1,4 milhão de

casos anuais sejam atribuídos à bactéria (MEAD *et al.*, 1999). Na Europa, *Salmonella* está entre os principais agentes de doenças transmitidas por alimentos, com cerca de 193 mil casos e 74% dos surtos registrados em 2004, principalmente associados a produtos avícolas (EFSA, 2006). Em Portugal, dados da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2003) apontam a salmonelose como a principal doença de origem alimentar, sendo responsável por 37% dos surtos investigados e por 20% dos casos notificados entre 1999 e 2000.

A epidemiologia da salmonelose é dominada por poucos sorotipos de *Salmonella* não tifoide (VELGE *et al.*, 2005). Na Europa, destacam-se *S. Enteritidis* e *S. Typhimurium*, responsáveis por 76% e 14% dos casos registrados em 2004, respectivamente (EFSA, 2006). Nos Estados Unidos, em 2004, cerca de 50% dos casos humanos reportados pelo CDC foram atribuídos a *S. Typhimurium* (19,2%), *S. Enteritidis* (14,1%) e *S. Newport* (9,3%) (CDC, 2005). O sorotipo *S. Enteritidis* geralmente está associado a aves e seus derivados, enquanto *S. Typhimurium* apresenta maior espectro de hospedeiros, incluindo suínos, bovinos e ovinos (THRELFALL, 2002). Alterações recentes na epidemiologia da salmonelose têm sido relacionadas à intensificação da produção animal e à globalização do comércio de alimentos, o que favorece não apenas o aumento de casos, mas também o surgimento de cepas resistentes a antimicrobianos (RABSCH *et al.*, 2001; HELMS *et al.*, 2005).

Impactos na saúde pública

Salmonella é um microrganismo resistente a mudanças ambientais, com grande capacidade de transmissão e adaptação. Indivíduos infectados podem se tornar portadores assintomáticos e transmitir a bactéria por meses ou até anos, reforçando a necessidade de práticas

higiênicas adequadas na manipulação e no consumo de alimentos (LUSTOSA *et al.*, 2021).

Segundo Santos *et al.* (2020), o crescimento populacional mundial contribui para o aumento da ocorrência das salmoneloses, uma vez que demanda maior produção de alimentos em larga escala. Somam-se a esse cenário os problemas de saneamento básico precário, que favorecem a disseminação de patógenos. Nesse contexto, falhas no controle de qualidade dos alimentos tornam-se determinantes para a ocorrência de surtos.

No Brasil, a notificação de doenças transmitidas por alimentos ainda é limitada, resultando em subnotificação de enfermidades relevantes para a saúde pública e dificultando a implementação de medidas eficazes de controle. Além disso, a presença de portadores assintomáticos impede a identificação completa dos casos pelos sistemas de vigilância (SANTOS *et al.*, 2020).

A contaminação por *Salmonella* ocasiona impactos econômicos e problemas de saúde pública significativos. Alterações na microbiota intestinal decorrentes da infecção podem contribuir para doenças secundárias e acúmulo de radicais livres, resultando em disfunções metabólicas e inflamação da mucosa intestinal (ZHANG *et al.*, 2020).

Resistência antimicrobiana em cepas de *Salmonella* isoladas de leite

Para consumo humano, o leite não pode conter microrganismos patogênicos. Entretanto, ainda é considerado uma das principais fontes de infecção por *Salmonella*, especialmente em produtos derivados de leite cru ou não pasteurizado (HALAWA *et al.*, 2016). A contaminação pode ocorrer por diferentes vias: fezes de animais infectados, úbere contaminado, equipamentos de ordenha, ração, água, ar ou mesmo pelos manipuladores. Assim, medidas como hi-

gienização dos equipamentos, manejo adequado e tratamento de animais doentes são fundamentais (GEBEYEHU *et al.*, 2022).

Embora o desenvolvimento de antimicrobianos tenha sido essencial no controle das doenças infecciosas, o uso indiscriminado de antibióticos, tanto em humanos quanto na alimentação de animais de produção, constitui fator determinante para o surgimento da resistência bacteriana. A atuação deficiente da vigilância sanitária e o uso inadequado de medicamentos reforçam esse processo, o que representa ameaça à saúde pública (DESSALE *et al.*, 2023).

Em estudo conduzido por Gebeyehu *et al.* (2022), 384 amostras de leite cru foram analisadas, das quais 40 apresentaram positividade para *Salmonella*. Esses isolados foram submetidos a testes de sensibilidade frente a nove antibióticos: cloranfenicol (C, 25 µg), ampicilina (AP, 25 µg), cefotaxima (CTX, 5 µg), gentamicina (CN, 10 µg), estreptomicina (S, 10 µg), canamicina (K, 30 µg), ácido nalidíxico (NA, 30 µg), ciprofloxacino (CIP, 5 µg) e trimetoprima-sulfametoxazol (TS, 25 µg). Todos os isolados demonstraram resistência a pelo menos um antimicrobiano, sendo a resistência universal para ciprofloxacino e trimetoprima-sulfametoxazol.

CONCLUSÃO

A salmonelose figura entre as principais causas de doenças transmitidas por alimentos, com especial relevância para o leite e seus derivados. Sua notável capacidade de adaptação e resistência, aliada às deficiências higiênicossanitárias presentes em diferentes etapas da cadeia produtiva, favorece a persistência e disseminação do patógeno, acarretando impactos expressivos para a saúde pública e a economia. A ocorrência recorrente de sorovares não

tifoides, associados a quadros de gastroenterite, evidencia que a infecção permanece como um desafio epidemiológico de escala global. Nesse cenário, a adoção de medidas preventivas como boas práticas de manejo, higienização rigorosa e monitoramento contínuo da qualidade do leite constitui ferramenta essencial para mitigação de riscos. Soma-se a isso a necessidade de noti-

ficação efetiva dos casos e de programas permanentes de educação sanitária voltados a produtores e consumidores. Dessa forma, políticas públicas integradas, aliadas à conscientização social, consolidam-se como pilares indispensáveis para reduzir a incidência da salmonelose e garantir maior segurança alimentar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANGULO, F.J. *et al.* Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella*: implications for the use of fluoroquinolones in food animals. *Microbial Drug Resistance*, v. 6, p. 77, 2000. doi: 10.1089/mdr.2000.6.77.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual técnico de diagnóstico laboratorial da *Salmonella* spp. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- BROOKS, G.F. *et al.* Microbiologia médica. 24. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2009.
- BROOKS, G.F. *et al.* Microbiologia médica de Jawetz, Melnick & Adelberg. 26. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. *Salmonella* Surveillance: Annual Summary, 2004. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 2005. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/phlisdata/salmonella.htm>. Acesso em: 4 out. 2025.
- CHEESBROUGH, M. *District laboratory practice in tropical countries*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
- COSBY, D.E. *et al.* *Salmonella* and antimicrobial resistance in broilers: a review. *Journal of Applied Poultry Research*, v. 24, p. 408, 2015. doi: 10.3382/japr/pfv038.
- FLORES, A.M.P.C. & MELO, C.B. Main bacteria that cause foodborne diseases. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, v. 37, p. 65, 2015.
- DOS SANTOS, K.P.O. *et al.* *Salmonella* spp. como agente causal em doenças transmitidas por alimentos e sua importância na saúde pública: revisão. *Pubvet*, v. 14, p. 148, 2020. doi: 10.31533/pubvet.v14n10a665.1-9.
- EFSA – EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards and of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare. *The EFSA Journal*, v. 403, 2006.
- FRANCO, B. & LANDGRAF, M. Microrganismos patogênicos de importância em alimentos. In: FRANCO, B. & LANDGRAF, M. *Microbiologia dos alimentos*. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 56–58.
- FORSYTHE, S.J. Patógenos de origem alimentar: *Salmonella* spp. In: FORSYTHE, S.J. *Microbiologia da segurança dos alimentos*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- GEBEYEHU, A. *et al.* Isolation, molecular detection and antimicrobial susceptibility profile of *Salmonella* from raw cow milk collected from dairy farms and households in southern Ethiopia. *BMC Microbiology*, v. 22, p. 84, 2022. doi: 10.1186/s12866-022-02504-2.
- GENEROSO, D. & LANGONI, H. Avaliação da presença de *Salmonella* sp. na criação de bovinos de leite. *Veterinária e Zootecnia*, v. 18, p. 661, 2011.
- HALAWA, M. *et al.* Detection of antimicrobial phenotypes, β -lactamase encoding genes and class I integrons in *Salmonella* serovars isolated from broilers. *International Journal of Poultry Science*, v. 15, 2016. doi: 10.3923/ijps.2016.1.7.
- HELMS, M. *et al.* International *Salmonella* Typhimurium DT104 infections, 1992–2001. *Emerging Infectious Diseases*, v. 11, p. 859, 2005. doi: 10.3201/eid1106.041017.
- HOHMANN, E.L. Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 32, p. 263, 2001. doi: 10.1086/318457.
- LIMA, A.W.O. & SOUSA, C.P. Aspectos da ciência e tecnologia de alimentos. João Pessoa: Nova Idéia, 2002.
- LYNCH, M. *et al.* Surveillance for foodborne-disease outbreaks - United States, 1998–2002. *MMWR Surveillance Summaries*, v. 55, 2006.
- LUSTOSA, A.G. *et al.* Aspectos gerais de infecções por bactérias do gênero *Salmonella*: um problema de saúde pública e animal. *Research, Society and Development*, v. 10, e12610413656, 2021.
- MEAD, P.S. *et al.* Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, v. 5, p. 607, 1999. doi: 10.3201/eid0505.990502.
- MENDONÇA, E.P. Características de virulência, resistência e diversidade genética de sorovares de *Salmonella* com impacto na saúde pública, isolados de frangos de corte no Brasil [tese]. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, 2016.
- MURRAY, P.R. *et al.* *Medical microbiology*. Philadelphia: Elsevier, 2015.
- OCHOA, I.M.F. & RODRÍGUEZ, A.V. Mecanismos moleculares de patogenicidade de *Salmonella* sp. *Revista Latino-americana de Microbiología*, v. 47, p. 25, 2005.
- OHL, M.E. & MILLER, S.I. *Salmonella*: a model for bacterial pathogenesis. *Annual Review of Medicine*, v. 52, p. 259, 2001. doi: 10.1146/annurev.med.52.1.259.

- RABSCH, W. *et al.* Non-typhoidal salmonellosis: emerging problems. *Microbes and Infection*, v. 3, p. 237, 2001. doi: 10.1016/s1286-4579(01)01375-2.
- SANTOS, J.R. *et al.* A importância do controle da Salmonella na cadeia produtiva de frango de corte. *Scientia Agraria Paranaensis*, v. 12, p. 167, 2013. doi: 10.18188/1983-1471/sap.v12n3p167-174.
- SHINOHARA, N.K.S. *et al.* Salmonella spp., importante agente patogênico veiculado em alimentos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, p. 1675, 2008. doi: 10.1590/S1413-81232008000500031.
- SILVA, A.J.H. *et al.* Salmonella spp.: um agente patogênico veiculado em alimentos. *Climate Change – The Physical Science Basis*, v. 53, 2013. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- THRELFALL, E.J. Antimicrobial drug resistance in Salmonella: problems and perspectives in food- and water-borne infections. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 26, p. 141, 2002. doi: 10.1111/j.1574-6976.2002.tb00606.x.
- VELGE, P. *et al.* Emergence of Salmonella epidemics: the problems related to Salmonella enterica serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes. *Veterinary Research*, v. 36, p. 267, 2005. doi: 10.1051/vetres:2005005.
- VUGIA, D.J. *et al.* Invasive Salmonella infections in the United States, FoodNet, 1996-1999: incidence, serotype distribution, and outcome. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, S149, 2004. doi: 10.1086/381581.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. WHO Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe. 8th Report. Berlin: German Federal Institute for Risk Assessment, 2003.
- ZEWDU, E. & CORNELIUS, P. Antimicrobial resistance pattern of Salmonella serotypes isolated from food items and personnel in Addis Ababa, Ethiopia. *Tropical Animal Health and Production*, v. 41, p. 241, 2009. doi: 10.1007/s11250-008-9181-y.
- ZHANG, L. *et al.* Oral administration of green tea polyphenols improves ileal injury and intestinal flora disorder in mice with Salmonella Typhimurium infection via resisting inflammation, enhancing antioxidant action and preserving tight junction. *Journal of Functional Foods*, v. 64, 103654, 2020. doi: 10.1016/j.jff.2019.103654.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 14

MALÁRIA COMO ANTROPOZOONOSE: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E DE SAÚDE PÚBLICA

MARIA RANIELE SANTOS SANTANA¹
JOÃO GUILHERME BEZERRA CAETANO¹
ANA FLÁVIA VITORINO DOS SANTOS¹
VITÓRIA COUTINHO DE CARVALHO¹
NICOLE DA SILVA ALBUQUERQUE¹
SAMUEL VIANA FIGUEREDO¹
JOSÉ ITALO SILVA ALVES¹
ISABELA COSTA CORDEIRO¹
PEDRO ARTHUR ANDRADE PINTO¹
SHEILA CARVALHO DA SILVA¹
TAINÁ MARQUES BERTUZZI¹
FRANCISCO NASCIMENTO PEREIRA JÚNIOR²

1. Discente — Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri.

2. Docente — Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade da Universidade Federal do Cariri.

Palavras-chave

Plasmodium; Primatas; Resposta Imunológica.

DOI

10.59290/9012205310

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A malária configura-se como uma das doenças infecciosas de maior impacto mundial, sendo ocasionada por protozoários pertencentes ao gênero *Plasmodium* e transmitidos por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*. Apesar dos avanços alcançados nas medidas de controle e prevenção, a doença ainda apresenta elevada prevalência global, principalmente em áreas tropicais e subtropicais (OMS, 2024). Em 2023, estimou-se a ocorrência de 263 milhões de casos de malária ao redor do mundo, o que equivale a uma incidência de 60,4 casos por 1.000 habitantes em risco, valor superior ao registrado em 2022, de 58,6 casos por 1.000 habitantes (OMS, 2024).

Além do ser humano, diferentes espécies de primatas não humanos (PNH) também são suscetíveis à infecção por *Plasmodium* sp. desempenhando papéis como hospedeiros e/ou reservatórios. A disseminação zoonótica das infecções por malária representa um desafio significativo para a erradicação da doença, potencializada por fatores como o desmatamento, aumento da urbanização e fragmentação de habitats, que favorecem para o aumento de interações entre humanos e macacos (SAM *et al.*, 2022).

Atualmente, observa-se um crescimento de pesquisas envolvendo o uso de PNH como modelos experimentais para estudo e caracterização da imunopatologia da malária. Esses modelos são fundamentais para a elucidação das respostas imunes desencadeadas em PNH, bem como para esclarecer aspectos relacionados à patogênese e à imunidade protetora, contribuindo para o desenvolvimento de novas abordagens profiláticas e terapêuticas aplicáveis ao ser humano (RICCIO *et al.*, 2015). O aprofundamento no conhecimento sobre estes aspectos é essencial para orientar decisões terapêuticas, acelerar o processo de cura e aprimorar o manejo

clínico, além de contribuir para a prevenção da transmissão de formas mais graves da doença (infecções múltiplas) para humanos (RUENGKET *et al.*, 2023).

Portanto, este estudo teve como objetivo apresentar uma síntese geral sobre a malária, com ênfase em seus aspectos imunopatológicos e nos mecanismos de controle imunológico observado em primatas não humanos, destacando sua relevância para a medicina do coletivo e saúde única, além do entendimento das interações parasito-hospedeiro em seus contextos epidemiológicos.

MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura acerca da resposta imunológica causada pela malária. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus, além de documentos oficiais e cartilhas disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde, contemplando os períodos de 2015 a 2025. Para auxiliar nas buscas, foram utilizados os seguintes descritores: “malária”, “primatas”, “imunologia”, “zoonoses” e “saúde pública”.

A pesquisa foi submetida a critérios de seleção previamente definidos. Os critérios de inclusão compreenderam: artigos publicados nos idiomas português e inglês, dos últimos 10 anos (no entanto, diante da escassez de conteúdos recentes sobre a sintomatologia da doença em primatas, foram consideradas informações de artigos mais antigos para esse tópico), artigos completos e disponíveis gratuitamente e que abordavam a temática central do estudo. Os critérios de exclusão abrangeram artigos disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos filtros, os artigos passaram por uma leitura crítica e foram organizados por meio em um quadro contendo: título do artigo, base de dados onde foi publicado, referência completa, autores e ano de publicação. As informações foram sistematizadas no Google Documentos e posteriormente analisadas, buscando estabelecer correlações entre os parâmetros estudados. A síntese dos dados ocorreu por meio de análise descritiva e quantitativa dos trabalhos selecionados. Os resultados foram apresentados, de forma descritiva e estruturada, divididos em tópicos abordando: etiologia, epidemiologia, imunopatologia, controle imunológico, diagnóstico e controle da malária.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos por fêmeas de mosquitos *Anopheles*. Entre os hospedeiros, os primatas não humanos atuam como importantes reservatórios de espécies próximas às humanas, como *P. brasilianum* e *P. simium*, que podem transmitir a infecção em áreas de floresta ou ecoturismo (FIOCRUZ, 2021). No Brasil, estudos mostram que espécies como *Callithrix* e *Aotus* mantêm o ciclo zoonótico, especialmente na Mata Atlântica, dificultando o controle da doença (FIOCRUZ, 2021).

O ciclo de transmissão envolve três elementos principais: (I) o protozoário *Plasmodium*, (II) o vetor, fêmeas de mosquitos *Anopheles* (como *A. darlingi*, *A. aquasalis*, *A. cruzii* e *A. bellator* no Brasil), e (III) os hospedeiros vertebrados, humanos e primatas não humanos (**Figura 14.1**) (MURPHY *et al.*, 2024). O parasita é transmitido pela picada do vetor infectado, que inocula os esporozoítos no sangue, perpetuando o ciclo entre hospedeiros silvestres e humanos.

Embora a relevância epidemiológica esteja nos primatas, mais de 250 espécies de *Plasmodium* já foram descritas em outros vertebrados, incluindo roedores, aves e répteis, demonstrando a ampla diversidade do gênero. Contudo, apenas um grupo restrito de espécies como *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi* e os associados a primatas neotropicais (*P. simium* e *P. brasilianum*) apresenta real importância para a saúde humana (RUENGKET *et al.*, 2023).

Figura 14.1 Vetores da malária



Legenda: 1: fêmea de *Anopheles* sp., responsável pela transmissão da doença; 2: macho de *Anopheles* sp.
Fonte: UNIFAL, S.d.

Epidemiologia

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, no ano de 2023, houve cerca de 263 milhões de casos de malária (IC 95%: 238 milhões a 294 milhões) em 83 países endêmicos para a doença, correspondente a um aumento de 11 milhões de casos, se comparado à 2022. A

OMS retrata um aumento significativo e constante de casos desde 2020, sendo países como Etiópia (+4,5 milhões), Madagascar (+2,7 milhões), Paquistão (+1,6 milhão), Nigéria (+1,4 milhão) e República Democrática do Congo (+600 mil) os principais a contribuírem com o aumento, especialmente entre 2022 e 2023 (OMS, 2024).

Dos 263 milhões de casos de Malária no mundo, o Brasil é responsável por, aproximadamente, 163 mil (OMS, 2024). Dados do Ministério da Saúde apontam um aumento de 8,8% em 2023 em comparação ao ano anterior, sendo 82,7% dos casos autóctones causados por *P. vivax* e outras espécies, como *P. simium*, enquanto os demais 17,3% são por *P. falciparum*. No que diz respeito às mortes por malária, nesse mesmo ano foram registrados 63 óbitos, representando 10% a menos que no ano anterior.

No país, a região Amazônica é considerada uma região endêmica da malária, compreendendo os estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão. Essa área registra 99% dos casos autóctones, embora sua letalidade se resuma a 0,04% no ano de 2023, enquanto a região extra-amazônica apresenta 1,87%. Fatores como o subdiagnóstico e ausência de tratamento no período adequado colaboram com o aumento da letalidade em região extra-amazônica, principalmente em pessoas infectadas em outros países ou nos estados da região amazônica que desconhecem os riscos da afecção (BRASIL, 2005; RUENGKET *et al.*, 2023).

Pratt-riccio *et al.* (2021) afirmam que a dificuldade no controle da doença a nível mundial se dá, fundamentalmente, devido à demora no diagnóstico, resistência parasitária à antimaláricos e vetorial aos inseticidas. Enquanto isso, a OMS (2024) destaca fatores associados ao aumento do acesso ao patógeno devido à migração para áreas de garimpo da Bacia Amazônica,

o que sustenta a transmissão para outros povos ali residentes. O Ministério da Saúde também associa os casos da região amazônica a fatores climáticos, como sazonalidade, elevação de temperatura e dos níveis pluviométricos, o que acelera o ciclo biológico e o aumento da densidade populacional do vetor (BRASIL, 2022). Ruengket *et al.* (2023) reforçam que a proximidade com áreas de floresta, decorrentes do crescimento urbano, o ecoturismo e as alterações ambientais provocadas pelo desmatamento contribuem para o aumento da incidência da doença, ao favorecer a interação entre seres humanos e potenciais hospedeiros.

A vigilância epidemiológica da Malária no Brasil é realizada por meio do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM), que visa viabilizar o diagnóstico e tratamento adequados, bem como realizar controle vetorial, educação em saúde às populações afetadas e profissionais de saúde, e monitoramento para prevenir surtos (BRASIL, 2022).

Imunopatologia

O protozoário causador da malária é transmitido ao ser humano por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles* e apresenta um ciclo de vida complexo, dividido em fases assexuadas e sexuadas no vetor (hospedeiro definitivo invertebrado) e fases assexuadas nos hospedeiros vertebrados, como humanos e primatas não humanos (SOUZA & TONHOSOLO, 2024). Nos primatas não humanos, esse ciclo ocorre de forma semelhante ao descrito em humanos. Nesses hospedeiros, a parasitemia costuma permanecer reduzida, e as infecções podem se resolver espontaneamente em alguns meses ou prolongar-se por vários anos (DIAN *et al.*, 2022).

A fase sexuada inicia-se quando o mosquito vetor realiza o repasto sanguíneo e ingere gametócitos masculinos e femininos. No interior do estômago do inseto, as hemácias contendo

esses gametócitos se rompem, liberando-os no lúmen. Após a fusão dos núcleos ocorre a fecundação, formando o zigoto, que passa a se mover e penetra na parede do estômago do mosquito formando um oocisto dentro do epitélio, onde ocorre a esporogonia. Com o amadurecimento, o oocisto se rompe e libera esporozoítos, que se disseminam pelo corpo do mosquito e atingem principalmente as glândulas salivares, de onde são transmitidos ao hospedeiro durante um novo repasto (SILVA, 2023).

No hospedeiro vertebrado, os esporozoítos circulam transitoriamente pela corrente sanguínea até penetrarem nos hepatócitos, dando início à fase assexuada, que dura de 1 a 2 semanas (GOZALO *et al.*, 2024). A invasão dos hepatócitos ocorre após os parasitas atravessarem a barreira formada pelas células de Kupffer, macrófagos especializados do fígado responsáveis pela eliminação de microrganismos invasores (MURPHY *et al.*, 2024). Durante esse período, o plasmódio se multiplica nos hepatócitos, formando merozoítos que se desenvolvem em vacúolos parasitóforos. Quando esses vacúolos se rompem, liberam merossomos, estruturas preenchidas com parasitas e revestidas pela membrana plasmática do hospedeiro, que alcançam a circulação sanguínea, migram para os pulmões e liberam merozoítos, iniciando a fase eritrocítica. Ressalta-se que, em algumas espécies, pode ocorrer o estabelecimento de hipnozoítos durante a fase hepática, formas latentes capazes de permanecer no fígado por anos (GOZALO *et al.*, 2024).

Após o período pré-patente mencionado, que dura entre 8 e 15 dias, os merozoítos alcançam a corrente sanguínea e invadem os eritrócitos, iniciando um novo ciclo assexuado. Esse ciclo começa com o estágio de “anel”, que dura de 24 a 32 horas e tem esse nome pela aparência microscópica característica causada pela mem-

brana vacuolar que envolve o parasita. Em seguida, o parasita evolui para trofozoíto, que amadurece em esquizonte e pode seguir dois caminhos: diferenciar-se em gametócitos masculinos (microgametócitos) e femininos (macrogametócitos), que serão ingeridos pelo mosquito e reiniciará o ciclo; ou originar novos merozoítos, responsáveis pela ruptura das hemácias e pelo aumento progressivo da carga parasitária (SILVA, 2023).

Diversos componentes do parasita são capazes de ativar o sistema imune do hospedeiro, desencadeando manifestações clínicas. Contudo, a ruptura de eritrócitos contendo esquizontes libera não apenas merozoítos, mas também subprodutos metabólicos, como a hemozoína, pigmento resultante da digestão da hemoglobina pelo parasita. Quando fagocitada, a hemozoína compromete a atividade de monócitos e macrófagos, reduzindo a produção de citocinas inflamatórias e prejudicando a eficácia da resposta imune (MURPHY *et al.*, 2024).

Os sintomas da malária envolvem a clássica tríade: febre, calafrio e dor de cabeça. Sintomas gerais, como mal-estar, dor muscular, sudorese, náusea e tontura, podem preceder ou acompanhar a tríade sintomática. Contudo, esse quadro clássico pode ser alterado pelo uso de drogas profiláticas ou aquisição de imunidade, e muitos desses sintomas podem ou não estar presentes e até mesmo todos podem estar ausentes (BRASIL, 2019). Nos casos complicados, ainda é possível ocorrer dor abdominal forte, sonolência e redução da consciência, podendo levar ao coma nos casos de malária cerebral. Na forma grave, o *Plasmodium falciparum* causa danos e disfunção de vários sistemas ou órgãos: sistema nervoso central, sistema hematopoiético, aparelho respiratório, fígado, sistema circulatório, rins e coagulação sanguínea, sendo considerada uma emergência médica que re-

quer suporte avançado e agilidade no diagnóstico e instituição do tratamento (WHITE, 2022). As gestantes, as crianças e as pessoas infectadas pela primeira vez estão sujeitas a maior gravidade da doença, principalmente por infecções pelo *P. falciparum*, que, se não tratadas adequadamente e em tempo hábil, podem ser letais (BRASIL, 2019).

O desenvolvimento do parasita nos primatas não humanos é semelhante ao observado nos humanos. A parasitemia geralmente é baixa e as infecções podem durar poucos meses ou persistir por anos, no caso de *P. brasilianum*. Os sintomas nos animais podem ser representados por febre, apatia, perda de apetite e de peso, mas a malária pode ter cura espontânea; em cativeiro a mortalidade por *P. brasilianum* pode ser alta (DEANE, 1992).

As informações sobre a dinâmica desses parasitas nos macacos do novo mundo ainda são poucas. Em geral, o parasito não causa sintomas clínicos graves, no entanto, podem ser debilitantes e o estresse pode desencadear a doença. Uma leve anemia pode estar associada ao número pequeno de parasitos em alguns indivíduos, mas não há alterações clínicas aparentes. Os sinais clínicos relatados em primatas com malária consistem em irritabilidade, febre cíclica, depressão, perda de apetite e de peso (TOFT & EBERHARD, 1998).

A imunidade anti-malárica depende de mecanismos fisiológicos inespecíficos e fatores genéticos que se opõem à implantação dos parasitos no organismo do hospedeiro, do desenvolvimento de imunidade adquirida humoral ou celular, que tendem a bloquear os plasmódios, acelerando sua destruição ou reduzindo a suscetibilidade do hospedeiro aos efeitos patogênicos desencadeados pelos plasmódios (BOYLE *et al.*, 2024).

Como reforça Sousa *et al.* (2024), na imunidade inata, a inflamação sistêmica é um evento

central na infecção por malária. As células imunes inatas podem ser ativadas por vários padrões moleculares que resultam na liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α e interleucina 1 β , levando à patologia sistêmica e a muitos dos sintomas da malária, como a febre (LONG & ZAVALA, 2017).

A ação do sistema imune à malária envolve uma resposta celular e humoral, onde as células T são essenciais na regulação da produção de anticorpos e na indução da imunidade celular. Ambos os tipos celulares (T CD4+ e T CD8+) exercem papéis fundamentais na imunidade do hospedeiro contra a malária. Assim como no caso das respostas celulares inatas durante a malária, a regulação das funções efetoras inflamatórias das células T é provavelmente necessária para prevenir a doença (BOYLE *et al.*, 2024). Gowda e Wu (2018) também afirmam que o hospedeiro detecta padrões moleculares associados patógenos (PAMPs) por meio de receptores denominados receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs). O hospedeiro também detecta certos fatores endógenos liberados durante a infecção e, portanto, pode induzir a sinalização de perigo.

Como relatou Boyle *et al.* (2024), as infecções por malária são comuns após o primeiro mês de idade em ambientes de alta endemidade, com crianças nessas áreas sendo repetidamente infectadas. Com o aumento da idade e após anos de infecções repetidas, as crianças adquirem proteção contra infecções sintomáticas. Acredita-se que essa imunidade “clínica” seja mediada tanto pela imunidade anti-doença quanto pela imunidade antiparasitária que pode suprimir a replicação do parasita. No entanto, a imunidade antiparasitária é incompleta, pois adultos aparentemente imunes ainda podem ter infecções parasitárias de baixa densidade (BOYLE *et al.*, 2024).

Um mediador chave da imunidade antiparasitária durante a malária são os anticorpos que têm como alvo os parasitas do fígado ou do sangue para prevenir infecções e doenças. O papel fundamental dos anticorpos na proteção contra a malária é reconhecido desde o início da década de 1960, quando estudos seminais mostraram que a transferência passiva de imunoglobulina de adultos imunes à malária para crianças com malária resultou em redução da parasitemia e da febre. Foram também relatados papéis protetores relevantes desempenhados por anticorpos antiparasitários induzidos pela vacinação. Trabalhos recentes destacaram que esses anticorpos funcionam para matar parasitas e proteger da malária por meio de diversos mecanismos, incluindo neutralização, sendo de importância fundamental as funções efetoras mediadas por Fc de IgG1, IgG3 e IgM (BOYLE *et al.*, 2024; ALVES *et al.*, 2022; ASSIS *et al.*, 2023).

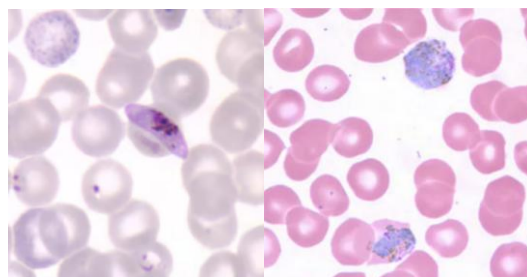
A indução e manutenção das respostas das células B e T requerem células dendríticas (DCs) funcionais; essas células também têm um papel importante na imunidade à malária, e foi descrito recentemente que as DCs de indivíduos com infecção assintomática por *Plasmodium* têm maior expressão do antígeno leucocitário humano-DR, que é necessário para a apresentação do antígeno (KHO *et al.*, 2015).

Controle imunológico

Em áreas endêmicas de malária, a aquisição da imunidade é gradual e depende fortemente da modulação das respostas inflamatórias. As infecções são comuns após o primeiro mês de idade em ambientes de alta endemicidade, com crianças nessas áreas sendo repetidamente infectadas. Os sintomas clínicos da malária durante essas infecções iniciais são causados pelo sequestro do parasita, bem como pela resposta do hospedeiro ao parasita, com síndromes de

malária mais graves (como coma, anemia grave e desconforto respiratório) frequentemente associadas a respostas imunes hiper-responsivas ou desreguladas (**Figura 14.2**) (LEE *et al.*, 2018).

Figura 14.2 Imagens histológicas de *Plasmodium* sp



Legenda: 1 - Gametócito *Plasmodium falciparum* (primeira imagem) possui formato crescente, de “banana”, é considerado típico dessa espécie; 2 - Gametócito *Plasmodium vivax* (segunda imagem) formato redondo ou oval, com única massa de cromatina triangular ou redonda, de tamanho variável, possui pigmento malárico fino, difuso e escuro sobre o citoplasma. **Fonte:** UNIFAL, S.d.

O risco de desenvolver malária grave é maior durante os primeiros episódios de malária da vida. Acredita-se que a proteção contra doenças graves seja mediada por mecanismos que regulam a imunopatologia, mas não a carga parasitária ("imunidade antidoença", uma forma de tolerância a doenças induzíveis). Com o aumento da idade e após anos de infecções repetidas, as crianças adquirem proteção contra infecções sintomáticas. Assim, o controle imunológico é essencial para reduzir a gravidade clínica, atuando mais sobre a regulação da resposta inflamatória do que sobre a erradicação da infecção (MURPHY *et al.*, 2024).

Em relação aos mecanismos subjacentes à transição para uma resposta imune regulatória após infecções repetidas por *Plasmodium*, vários estudos realizaram análises transcricionais de células imunes de pacientes com vários estados de doença (MURPHY *et al.*, 2024). Estudos *ex vivo* de células sanguíneas periféricas de adultos virgens de malária submetidos a CHMI

por *P. falciparum* mostraram que a infecção resulta em aumento da produção de interferons tipo I e II (IFNs) e IL-1 β , além de aumento da sinalização pró-inflamatória mediada por receptor semelhante a Toll (TLR) e apresentação de antígenos (TRAN *et al.*, 2016).

Essas respostas transcricionais inflamatórias do tipo I também foram observadas por Bach *et al.* (2023), durante a infecção por *P. vivax*, com um estudo recente de *P. vivax* e *P. falciparum* CHMI em adultos virgens de malária identificando perfis transcricionais sobrepostos no sangue total. Em contrapartida, a exposição repetida ao *Plasmodium* atenua a resposta transcricional celular pró-inflamatória, de modo que as células imunes de indivíduos com parasitemia assintomática estão principalmente em um estado transcricional quiescente em comparação com pacientes com doença sintomática. Em um estudo com crianças do Mali, as células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram analisadas antes da estação de transmissão da malária (linha de base) e 7 dias após um episódio febril de malária. Após a malária sintomática, as PBMCs reduziram a expressão de transcritos de genes inflamatórios e aumentaram a expressão de transcritos associados à citotoxicidade e morte de parasitas após reestimulação *in vitro* com parasitas, em comparação com a amostra de linha de base (MURPHY *et al.*, 2024).

Em outro estudo, uma resposta transcricional inflamatória reduzida do sangue total foi observada entre adultos do Mali com exposição prévia substancial à malária em comparação com adultos virgens de malária (TRAN *et al.*, 2016). Tais achados demonstram a transição da resposta imune de um perfil exacerbado inicial para um estado regulatório que caracteriza o controle imunológico.

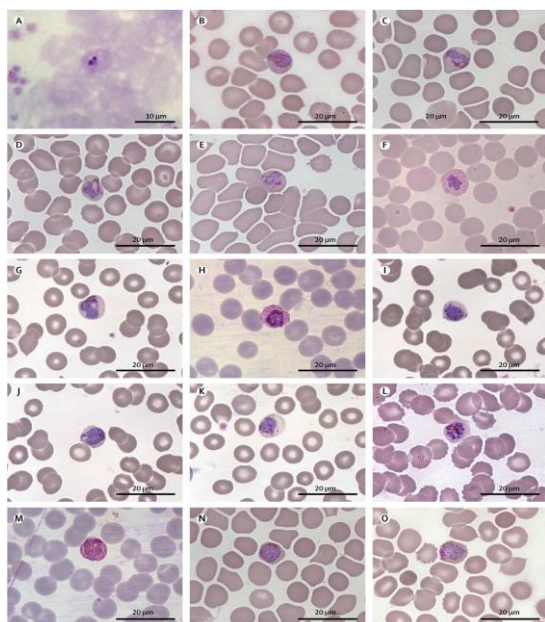
Além disso, alterações nas respostas adaptativas também participam desse equilíbrio. Um mediador chave da imunidade antiparasitária durante a malária são os anticorpos que têm como alvo os parasitas do fígado ou do sangue para prevenir infecções e doenças. Trabalhos recentes destacaram que esses anticorpos funcionam para matar parasitas e proteger da malária por meio de diversos mecanismos, incluindo neutralização, mas de importância fundamental são as funções efectoras mediadas por Fc de IgG1, IgG3 e IgM (OPI *et al.*, 2021).

Tanto os anticorpos funcionais quanto as respostas celulares apropriadas podem ser necessários para prevenir infecções e doenças. Por exemplo, embora os anticorpos específicos do parasita que ativam as funções das células NK sejam fortes mediadores de proteção (ODERA *et al.*, 2023), a capacidade das células NK de facilitar o ADCC é modulada pela malária, e as células NK com alta funcionalidade de ADCC se expandem em crianças com infecções repetidas (**Figura 14.3**) (TY *et al.*, 2023).

Embora o alto título de anticorpos por si só não esteja associado à proteção, ainda não está claro se a imunidade antiparasitária pode ser mediada por uma faixa estreita de anticorpos funcionais Fc específicos ou de alta afinidade ou se é necessário um amplo repertório de anticorpos com múltiplas funções efectoras e alvos de antígenos (MURPHY *et al.*, 2024).

Dessa forma, o controle imunológico na malária representa um processo complexo, que envolve tanto a atenuação das respostas inflamatórias inatas quanto a ação de anticorpos funcionalmente regulados, resultando em uma forma de tolerância imunológica que permite aos indivíduos em áreas endêmicas apresentarem infecções assintomáticas ou de baixa gravidade.

Figura 14.3 Preparações coradas com solução de Giemsa de amostras de sangue de seres humanos naturalmente infectados com *Plasmodium simium* no estado do Rio de Janeiro, Brasil



Legenda: Todas as preparações são lâminas finas de sangue, exceto A (esfregaço de sangue espesso). (A) Trofozoíto inicial. (B–F) Trofozoítos pleomórficos em desenvolvimento. (G–L) Esquizontes imaturos. (M) Esquizonte maduro. (N–P) Gametócitos. **Fonte:** BRASIL *et al.*, 2017.

Diagnóstico e controle

O diagnóstico da malária é um passo fundamental para o manejo adequado da doença, visto que o atraso na identificação está diretamente associado ao aumento da morbimortalidade. Tradicionalmente, a microscopia óptica por meio da técnica da gota espessa constitui o padrão-ouro, permitindo a visualização do parasita no sangue periférico e a determinação da espécie de *Plasmodium*. Contudo, essa técnica demanda a atuação de profissionais bem treinados, uma vez que falhas na preparação das lâminas, coloração ou interpretação microscópica podem resultar em diagnósticos incorretos, comprometendo a observação microscópica (NEVES, 2006; REY, 2011).

Paralelamente, métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), e tes-

tes imunocromatográficos de diagnóstico rápido (TDRs) têm se mostrado ferramentas complementares, destacando-se pela sensibilidade e rapidez, sobretudo em áreas endêmicas com poucos recursos laboratoriais (TEIXEIRA *et al.*, 2024).

O monitoramento das populações de primatas não humanos (PNHs) é essencial, uma vez que algumas espécies de *Plasmodium* apresentam potencial zoonótico e podem se propagar além das florestas tropicais. Esse acompanhamento é importante tanto para compreender a circulação natural desses parasitos quanto para avaliar o risco à saúde dos animais quando infectados por *Plasmodium*. Embora existam diversos testes rápidos comercialmente disponíveis para o diagnóstico da malária em humanos, atualmente não há métodos específicos para detectar espécies de *Plasmodium* em PNHs, o que representa um desafio significativo para a identificação e estudo de cepas da natureza e seus potenciais zoonóticos (FIGUEIREDO *et al.*, 2018).

No que se refere ao controle, a malária permanece como um desafio global. A ausência de tratamentos preventivos e de medidas quimioterapêuticas eficazes torna indispensável uma abordagem integrada, que contemple tanto o manejo do vetor quanto ações de prevenção, vigilância epidemiológica com diagnóstico precoce e oferta de tratamento adequado, a fim de reduzir a transmissão e os impactos da doença. Entre as principais estratégias estão o uso de mosquiteiros impregnados com inseticida, a pulverização intradomiciliar residual e a eliminação de criadouros de mosquitos, medidas que reduzem significativamente a transmissão do vetor *Anopheles*. Ademais, a educação em saúde e o monitoramento epidemiológico desempenham papel essencial, pois possibilitam a avaliação contínua da efetividade das intervenções. Nos últimos anos, a introdução da vacina

RTS,S/AS01 representa um avanço relevante, embora ainda seja considerada uma ferramenta complementar no controle da doença (TEIXEIRA *et al.*, 2024).

Dessa forma, o enfrentamento da malária constitui de um conjunto de tecnologias diagnósticas precisas e políticas públicas sustentáveis de prevenção e controle. A associação entre diagnóstico laboratorial preciso, capacitação de profissionais envolvidos e estratégias comunitárias de educação e saneamento básico é indispensável para reduzir a propagação da doença.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a malária, entendida como antroponose, reforça a necessidade de abordagens integradas que articulem competências de saúde humana, animal e ambiental. A participação de primatas não humanos como reservatórios e modelos experimentais representa um elemento-chave tanto para a compreensão da dinâmica de transmissão zoonótica quanto para o avanço no conhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos.

Evidenciou-se que a resposta imune, ao mesmo tempo em que contribui para a proteção contra o parasita, pode estar associada à gravidade clínica, o que reforça a importância de elucidar os processos de tolerância e regulação imunológica. Esse conhecimento é essencial para orientar estratégias diagnósticas mais sensíveis, terapias direcionadas e políticas públicas que considerem a complexidade epidemiológica da doença. Além disso, a caracterização de espécies como *Plasmodium brasilianum* e *P. simium* com potencial zoonótico aponta para a urgência de vigilância epidemiológica contínua e de monitoramento da fauna silvestre, dentro do escopo da saúde única. Perspectivas futuras devem contemplar o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, testes diagnósticos adaptados aos primatas e pesquisas que consolidem a interface entre imunologia, biotecnologia e saúde coletiva. Dessa forma, o enfrentamento da malária só poderá avançar de forma efetiva a partir de ações interdisciplinares que unam ciência básica, saúde pública e políticas globais sustentáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, K.C.S. *et al.* Plasmodium falciparum merozoite surface protein 3 as a vaccine candidate: a brief review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 64, 2022. doi: 10.1590/S1678-9946202264023.
- ASSIS, G.M.P. *et al.* IgM antibody responses against Plasmodium antigens in neotropical primates in the Brazilian Atlantic Forest. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1169552.
- BACH, F.A. *et al.* A systematic analysis of the human immune response to Plasmodium vivax. *Journal of Clinical Investigation*, v. 133, e152463, 2023. doi: 10.1172/jci152463.
- BOYLE, M.J. *et al.* O impacto das redes imunorregulatórias induzidas por Plasmodium na imunidade à malária. *Nature Reviews Immunology*, v. 24, p. 637, 2024. doi: 10.1038/s41577-024-01041-5
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Malária. Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria>. Acesso em: 23 ago. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica das zoonoses e doenças de transmissão vetorial em áreas indígenas. *Boletim Epidemiológico*, abr. 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da malária. Ministério da Saúde, S.d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria/situacao-epidemiologica-da-malaria>. Acesso em: 23 ago. 2025.
- BRASIL, P. *et al.* Outbreak of human Plasmodium simium malaria in the Atlantic Forest, Rio de Janeiro: molecular and serological evidence of zoonotic transmission. *The Lancet Global Health*, v. 5, e876, 2017. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30333-9.
- DEANE, L.M. Simian malaria in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 87, 1992. doi: 10.1590/S0074-02761992000700001.
- DIAN, E. *et al.* Non-human primate malaria infections: a review on the epidemiology in Malaysia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, 2022. doi: 10.3390/ijerph19137888.
- FIGUEIREDO, M.A.P. *et al.* Serological and molecular techniques applied for identification of Plasmodium spp. in blood samples from nonhuman primates. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 27, p. 363, 2018. doi: 10.1590/S1984-296120180043.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. Uso de modelos de primatas neotropicais para pesquisa em malária: um histórico dos 25 anos de colaboração entre o Laboratório de Pesquisa em Malária (IOC, Fiocruz) e o Centro Nacional de Primatas (IEC, SVS). *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 12, e202100462, 2021.
- GOZALO, A.S. *et al.* Overview of Plasmodium spp. and animal models in malaria research. *Comparative Medicine*, v. 74, p. 205, 2024.
- GOWDA, D.C. & WU, X. Parasite recognition and signaling mechanisms in innate immune responses to malaria. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.03006.
- KHO, S. *et al.* Preserved dendritic cell HLA-DR expression and reduced regulatory T cell activation in asymptomatic Plasmodium falciparum and P. vivax infection. *Infection and Immunity*, v. 83, p. 3224, 2015.
- LEE, H.J. *et al.* Integrated pathogen load and dual transcriptome analysis of systemic host-pathogen interactions in severe malaria. *Science Translational Medicine*, v. 10, 2018.
- LONG, C.A. & ZAVALA, F. Immune responses in malaria. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 7, a025577, 2017. doi: 10.1101/cshperspect.a025577.
- MURPHY, S.C. *et al.* The impact of Plasmodium-driven immunoregulatory networks on immunity to malaria. *Nature Reviews Immunology*, v. 24, p. 381, 2024. doi: 10.1038/s41577-024-01054-2.
- NEVES, D.P. *Parasitologia dinâmica*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.
- ODERA, D.O. *et al.* Anti-merozoite antibodies induce natural killer cell effector function and are associated with immunity against malaria. *Science Translational Medicine*, v. 15, eabn5993, 2023.
- OPI, D.H. *et al.* Multi-functional antibody profiling for malaria vaccine development and evaluation. *Expert Review of Vaccines*, v. 20, p. 1257, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Relatório mundial sobre a malária 2024: enfrentando a desigualdade na resposta global à malária. Genebra: OMS, 2024.

PRATT-RICCIO, L.R. *et al.* Uso de modelos de primatas neotropicais para pesquisa em malária: um histórico dos 25 anos de colaboração entre o Laboratório de Pesquisa em Malária (IOC, Fiocruz) e o Centro Nacional de Primatas (IEC, SVS). *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 12, e202100462, 2021.

REY, L. *Parasitologia: parasitas e doenças do homem nos trópicos ocidentais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

RICCIO, E.K. *et al.* Molecular and immunological tools for the evaluation of the cellular immune response in the neotropical monkey *Saimiri sciureus*, a non-human primate model for malaria research. *Malaria Journal*, v. 14, p. 166, 2015. doi:10.1186/s12936-015-0688-1.

RUENGKET, P. *et al.* Serum proteomic profile of wild stump-tailed macaques (*Macaca arctoides*) infected with malaria parasites in Thailand. *PLoS One*, v. 18, e0293579, 2023. doi:10.1371/journal.pone.0293579.

SAM, J. *et al.* Prevalence of simian malaria among macaques in Malaysia (2000–2021): a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, e0010527, 2022. doi:10.1371/journal.pntd.0010527.

SILVA, L.D.B.D. *Pesquisa de Plasmodium sp. em Callithrix jacchus no Nordeste Brasileiro [dissertação]*. Universidade Estadual Paulista, Botucatu – SP, 2023.

SOUSA, S.M. *et al.* Malária: Imunopatogênese e Desafios de Controle em Áreas Endêmicas - Revisão de Literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, p. 4247, 2024. doi: 10.51891/revase.v10i10.16187.

SOUZA, G. & TONHOSOLO, R. Ocorrência de diferentes espécies de *Plasmodium* em humanos, primatas não humanos reservatórios e anofelinos vetores no Bioma Atlântico no Estado de São Paulo, Brasil: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Global Health*, v. 3, p. 18, 2024.

TEIXEIRA, A.C.L. *et al.* Malária: uma revisão abrangente sobre o ciclo de vida do parasito e transmissão, diagnóstico, tratamento, prevenção e controle. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, p. 3718, 2024.

TOFT, J.D. & EBERHARD, M.L. Parasitic diseases. In: BENNETT, T., editors. *Nonhuman primates in biomedical research*. London: Elsevier Academic Press, 1998.

TRAN, T.M. *et al.* Transcriptomic evidence for modulation of host inflammatory responses during febrile *Plasmodium falciparum* malaria. *Scientific Reports*, v. 6, p. 31291, 2016.

TY, M. *et al.* Malaria-driven expansion of adaptive-like functional CD56-negative NK cells correlates with clinical immunity to malaria. *Science Translational Medicine*, v. 15, eadd9012, 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL. *Plasmodium sp.* [online]. Atlas de Parasitologia, S.d. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/atlasdeparasitologia/plasmodium/>. Acesso em: 30 set. 2025.

WHITE, N.J. Severe malaria. *Malaria Journal*, v. 21, 2022. doi: 10.1186/s12936-022-04301-8.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 15

REVISÃO SOBRE BIOFILMES EM INFECCÕES OCASIONADAS POR *CANDIDA ALBICANS*

ANA KARLA SOUSA DA COSTA¹
BRENDA LAVÍNIA DA SILVA OLIVEIRA¹
JENIPHER KENNER MISLEY ANDRE¹
TAMIRES AYMEE DE MOURA SERAFIM¹
THIAGO ÁLEX GERMANO GONÇALVES¹
JONATAS RAFAEL DE OLIVEIRA²

1. Discente - Medicina da Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, SP.
2. Docente - Medicina da Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, SP.

Palavras-chave
Biofilme; Candida Albicans; Infecção.

DOI

10.59290/0921251040

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas e superficiais causadas por *Candida albicans* constituem um problema clínico significativo, sobretudo em pacientes imunocomprometidos, com uso de dispositivos médicos como cateteres, próteses e válvulas, ou em terapia antimicrobiana prolongada (HAMEED *et al.*, 2021). Embora *C. albicans* faça parte da microbiota humana, ela pode transitar de forma comensal para patogênica sob condições que favorecem sua proliferação. A capacidade de formar biofilmes é reconhecida como um dos principais mecanismos de virulência, associado à recalcitrância terapêutica e alta morbidade e mortalidade (DONLAN & COSTERTON, 2002).

Biofilmes são agregados de células fúngicas aderidas a superfícies ou tecidos, envoltas em matriz extracelular (ECM) composta por polisacarídeos (β -1,3-glucanas, β -1,6-glucanas e mananos), proteínas, lipídios e outros polímeros. Essa estrutura confere proteção contra antifúngicos, reduzida penetração de drogas, expressão diferencial de genes de resistência, presença de células persistentes (“*persister cells*”) e plasticidade metabólica (MITCHELL *et al.*, 2015). Estudos demonstram que os estágios do crescimento do biofilme (precoce, intermediário e maduro) apresentam características distintas, e a resistência antifúngica aumenta com o tempo de maturação (FINKEL & MITCHELL, 2011). Por exemplo, em fases intermediárias e maduras, o conteúdo de ergosterol nas membranas celulares diminui significativamente, e as bombas de efluxo (*CDR1*, *CDR2*, *MDR1*) são expressas já nos estágios iniciais de adesão (MUKHERJEE *et al.*, 2003).

A transição morfológica de levedura para hifa é outro fator de virulência crucial regulado na formação do biofilme e está ligada ao mecanismo de comunicação celular, conhecido como

quorum sensing (QS). O farnesol, a principal molécula de QS produzida por *C. albicans*, atua como um inibidor autocrático da formação de hifas e da maturação do biofilme quando atinge uma concentração limite, mantendo a levedura em um estado planctônico não invasivo. Contudo, em condições que favorecem a infecção, a inibição do farnesol é superada, permitindo a formação de hifas, que são essenciais para a invasão tecidual e para a arquitetura tridimensional da matriz madura (VALLE-AREVALO & NOBILE, 2020; SANTOS *et al.*, 2018).

Além da complexidade intrínseca do biofilme, as infecções são frequentemente complicadas por biofilmes multiespécies, nos quais *C. albicans* interage com bactérias, como *Staphylococcus aureus* ou espécies orais (*Streptococcus oralis*). Essas interações podem ser sinérgicas ou antagônicas, dependendo do microambiente e da liberação de moléculas inter-reino de QS (HARRIOTT & NOVERR, 2009; SANTOS *et al.*, 2020). O biofilme misto de *C. albicans* e *S. aureus*, por exemplo, é um achado comum em cateteres, onde a levedura fornece uma estrutura que favorece a adesão bacteriana, aumentando a patogenicidade e complicando o tratamento com regimes antimicrobianos únicos (TRUJILLO *et al.*, 2012).

Apesar do uso crescente de agentes naturais, como extratos vegetais e compostos fitoquímicos, para inibir ou desestruturar biofilmes de *C. albicans*, o boldo (*Peumus boldus* Molina) demonstra ser uma planta de especial interesse (DI MASCO *et al.*, 2020). Tradicionalmente consumida para distúrbios gastrointestinais, a planta tem demonstrado eficácia contra diversos microrganismos (VILA *et al.*, 1999). Uma investigação recente analisou o efeito do chá de boldo sobre biofilmes de *C. albicans* formados em poliestireno, fornecendo dados concretos sobre seu potencial antibiofilme (COSTA *et al.*, 2024). Dessa forma, este trabalho visa suprir es-

sa lacuna, oferecendo uma revisão crítica e atualizada sobre os mecanismos moleculares e celulares da formação e resistência dos biofilmes de *C. albicans*, sua influência na etiologia, persistência e gravidade das infecções clínicas, e as estratégias terapêuticas emergentes, particularmente de fontes naturais, com foco na avaliação do potencial antibiofilme do *P. boldus*. O objetivo deste estudo é revisar e sintetizar os mecanismos de formação e resistência dos biofilmes de *Candida albicans*, analisar suas implicações clínicas e avaliar criticamente as estratégias terapêuticas emergentes, com foco no potencial antibiofilme de compostos naturais, como os derivados de *Peumus boldus*.

MÉTODO

Para compor esta revisão narrativa, foram seguidos passos rigorosos de busca e avaliação da literatura. A pesquisa foi conduzida entre julho e outubro de 2025, abrangendo as bases de dados PubMed, Scopus, *Web of Science*, SciELO e LILACS. Para a busca, utilizaram-se termos em inglês e português, combinados com operadores booleanos, para cobrir o patógeno, a estrutura e a estratégia terapêutica. Os descritores empregados foram: “*Candida albicans*” AND “*biofilm*” AND (“*resistance*” OR “*mechanism*” OR “*infections*” OR “*therapy*” OR “*natural products*” OR “*Peumus boldus*”).

Os critérios de inclusão e exclusão abrangem artigos originais, revisões sistemáticas ou meta-análises publicados entre 2000 e 2025, nos idiomas inglês, espanhol ou português, que envolviam biofilmes de *C. albicans* com dados sobre resistência antifúngica, estrutura molecular ou tratamento. Foram excluídos resumos, comunicações curtas ou artigos com *Candida spp.* não especificadas, ou sem distinção entre biofilme e células planctônicas. Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados por

dois revisores independentes, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com foco na robustez das técnicas de quantificação e visualização dos biofilmes. Priorizou-se a inclusão de trabalhos que empregaram múltiplos métodos, como a quantificação de biomassa (cristal violeta), viabilidade metabólica (XTT) e análise da morfologia celular (microscopia eletrônica de varredura - MEV), garantindo que os resultados sobre a atividade antibiofilme fossem bem suportados por evidências de diferentes naturezas (SUZUKI, 2009).

O processo de síntese e análise crítica da literatura foi conduzido por meio da extração e catalogação de informações essenciais, incluindo a concentração inibitória mínima (CIM) dos antifúngicos ou agentes naturais, o tipo de ensaio de biofilme (formação ou erradicação de biofilme maduro) e o tempo de incubação. Essa extração estruturada permitiu a comparação de resultados entre diferentes estudos, mesmo diante de variações metodológicas intrínsecas à pesquisa com biofilmes, reforçando a validade das conclusões apresentadas (RAMAGE *et al.*, 2011).

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e os dados extraídos incluíram o tipo de estudo, a(s) cepa(s) de *C. albicans* utilizada(s), o estágio do biofilme, as técnicas usadas para quantificar biofilme (como biomassa, viabilidade e microscopia), as medidas de susceptibilidade e o uso de agentes terapêuticos. A análise e a síntese dos resultados foram feitas de forma temática, sendo dividida em três eixos principais: Mecanismos moleculares de resistência (matriz extracelular, efluxo de fármacos, células persistentes e plasticidade metabólica); Relação dos biofilmes com severidade clínica e implicações terapêuticas; e Alternativas tera-

pêuticas emergentes (antifúngicos novos, combinações e agentes naturais/extratos vegetais). Por fim, verificou-se o rigor metodológico dos estudos para a validação e critérios de qualidade, observando a replicação experimental, o uso de controles positivos e negativos, a padronização de estágio do biofilme e o uso de quantificação robusta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da análise de quase 1200 artigos inicialmente localizados, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 95 artigos para análise crítica aprofundada, resultando nos achados principais e suas interpretações.

Mecanismos moleculares de resistência em biofilmes

A literatura moderna confirma que biofilmes de *C. albicans* exibem resistência multifatorial aos antifúngicos, muito acima daquela observada em células planctônicas (DONLAN & COSTERTON, 2002). A matriz extracelular (ECM) é central para essa resistência (FINKEL & MITCHELL, 2011), sendo a β -1,3-glucana e as mananas identificadas como os principais polímeros sequestradores de fármacos (DI MASCIO *et al.*, 2020). A ECM emerge, portanto, como componente central desse fenômeno: além de barrar fisicamente a penetração de drogas, muitos fármacos são sequestrados por componentes matriciais, reduzindo sua disponibilidade para atingir alvos intracelulares essenciais (RAMAGE *et al.*, 2011).

Outros mecanismos moleculares importantes incluem a expressão de bombas de efluxo (*CDR1*, *CDR2*, *MDR1*), que é induzida nos estágios iniciais de adesão (MUKHERJEE *et al.*, 2003). Este mecanismo é mais proeminente nas fases precoces, tornando-se menos determinan-

te no estágio maduro (MITCHELL *et al.*, 2015). Além disso, as alterações de alvo e composição lipídica são cruciais, pois os níveis de ergosterol e precursores de esteróis nas membranas celulares são significativamente reduzidos em biofilmes maduros (MUKHERJEE *et al.*, 2003), alterando a sensibilidade a azóis. Por fim, as células persistentes (*persister cells*) mantêm-se em estado de baixa atividade metabólica e a plasticidade metabólica (mudança para vias alternativas como o ciclo da glicólato) confere tolerância adicional à privação de nutrientes e baixa oxigenação.

O sistema de *quorum sensing* (QS) é um regulador mestre da virulência e da estrutura do biofilme. Moléculas como o farnesol (*autoindutor fúngico*) e o triptofol regulam a transição morfológica essencial (levedura-hifa), que é um pré-requisito para a formação de biofilmes maduros e invasivos (VALLE-AREVALO & NOBILE, 2020; SANTOS *et al.*, 2018). A manipulação desse sistema, seja por inibidores ou por moléculas QS de outros microrganismos (*QS inter-reino*), oferece um alvo promissor para terapias que buscam desarmar o biofilme sem necessariamente matar as células, o que diminui a pressão seletiva para a resistência (MARCOMINI & NEGRI, 2023).

A resistência do biofilme pode ser modulada por fatores exógenos do hospedeiro e por interações polimicrobianas. Por exemplo, o uso de antimicrobianos antibacterianos de amplo espectro pode não apenas induzir a disbiose e favorecer a colonização por *Candida spp.*, mas também estimular o crescimento do biofilme e a produção de células persistentes de *C. albicans* isoladas de fungemia (PORTELA *et al.*, 2024). Esse achado ressalta a complexidade da etiologia das infecções por biofilme e enfatiza a necessidade de terapias mais direcionadas que minimizem os danos à microbiota comensal.

Implicações clínicas e terapêuticas

Do ponto de vista clínico, a presença de biofilmes muda o paradigma terapêutico. Biofilmes associados a dispositivos médicos dificultam a erradicação de infecções e favorecem recorrência e fungemias (DONLAN & COSTERTON, 2002). As infecções superficiais, como candidíase oral e vulvovaginal, mostram alta taxa de recorrência, correlacionada com a capacidade de formação de biofilme. A presença de biofilmes aumenta a necessidade de doses mais altas ou terapias prolongadas de antifúngicos, o que eleva a toxicidade, os custos e os problemas de resistência (HAMEED *et al.*, 2021), indicando a necessidade de maior vigilância, uso de terapias combinadas, remoção ou substituição de dispositivos médicos e monitoramento rigoroso.

Em unidades de terapia intensiva (UTIs), a associação de biofilmes de *C. albicans* com cateteres venosos centrais (CVC) é uma causa primária de candidemia, a quarta principal causa de infecção da corrente sanguínea em hospitais (SUZUKI, 2009). O biofilme age como um reservatório celular que libera continuamente leveduras planctônicas na corrente sanguínea, levando a infecções persistentes e de difícil resolução (BONILLA-GAMEROS *et al.*, 2020). Nesses casos, a remoção do dispositivo colonizado é frequentemente um pré-requisito indispensável para a cura clínica, o que sublinha a falha dos regimes antifúngicos sistêmicos em erradicar as células sésseis.

A crescente prevalência de biofilmes mistos em dispositivos médicos, envolvendo *C. albicans* e patógenos bacterianos como *Staphylococcus aureus*, complica ainda mais a abordagem terapêutica. A coexistência desses microrganismos aumenta a patogenicidade e confere resistência cruzada, exigindo regimes de tratamento complexos que atuem contra fungos e bactérias simultaneamente (TRUJILLO *et al.*,

2012). A compreensão dessas interações inter-reino é vital para o desenvolvimento de terapias que visem tanto a erradicação quanto a prevenção da colonização de superfícies protéticas.

Estratégias terapêuticas emergentes e o potencial do *Peumus boldus*

As estratégias emergentes buscam superar a barreira de resistência, englobando o uso de enzimas (como a β -1,3-glucanases) para degradar a matriz (FINKEL & MITCHELL, 2011). O desenvolvimento de novos antifúngicos e combinações terapêuticas que incluem adjuvantes que interferem em vias de sinalização (*quorum sensing*) (MITCHELL *et al.*, 2015). Dentre os agentes naturais promissores, o *Peumus boldus* (boldo) destaca-se por sua composição rica em alcaloides e flavonoides, como a boldina, que conferem atividades antioxidantes e antimicrobianas (QUEZADA *et al.*, 2004; O'BRIEN *et al.*, 2006; DI MASCIIO *et al.*, 2020). Uma investigação específica sobre o potencial antibiofilme do boldo revelou resultados significativos: o chá de boldo, nas concentrações de 5 mg/mL e 10 mg/mL, proporcionou reduções notáveis na viabilidade do biofilme de *C. albicans* (COSTA *et al.*, 2024). Outras opções naturais incluem nanopartículas metálicas e terapias fotodinâmicas (HAMEED *et al.*, 2021).

A nanotecnologia desponta como uma das mais promissoras estratégias para contornar a resistência do biofilme, devido à capacidade das nanopartículas (NPs) de penetrar na matriz densa e liberar o agente ativo diretamente no alvo. Nanopartículas de prata (AgNPs), por exemplo, demonstraram atividade fungicida e antibiofilme contra *C. albicans* e *C. glabrata* em concentrações significativamente baixas, promovendo danos às células e reduzindo a adesão microbiana (SALLOUM *et al.*, 2020; AL-SAGHIR *et al.*, 2024). O uso de NPs permi-

te uma abordagem de amplo espectro e sustentável, pois podem ser produzidas por rotas biológicas e ter sua funcionalidade adaptada a diferentes materiais de dispositivos médicos.

Outro campo de pesquisa é o desenvolvimento de vacinas contra candidíase invasiva, que visam neutralizar a virulência do fungo, incluindo a formação de biofilme. A imunização pode ser direcionada a proteínas de superfície críticas para a adesão, como as adesinas Als3p e Hwp1p, que são altamente expressas durante a formação do biofilme (MITCHELL *et al.*, 2015). Embora ainda em fases de desenvolvimento clínico, uma vacina eficaz representaria uma mudança de paradigma, oferecendo proteção preventiva a pacientes de alto risco, como aqueles submetidos a longos períodos de internação hospitalar.

Lacunas e limitações na pesquisa atual

A análise dos artigos revelou lacunas significativas na pesquisa atual. É essencial que futuros estudos estabeleçam curvas de dose-resposta contra o biofilme e usem cepas clínicas para validação translacional. Uma limitação recorrente é a escassez de estudos em condições clínicas (*in vivo* ou *ex vivo*), que considerem a variabilidade de pH e a presença de fluidos orgânicos. Além disso, a falta de padronização metodológica em muitos estudos *in vitro*, especialmente no que tange aos estágios de biofilme e quantificação da ECM, foi notada. A continuidade da avaliação específica do efeito de *Peumus boldus*, incluindo dispersão de biofilme ou sua ação combinada com antifúngicos padrão, sugere uma oportunidade de pesquisa com modelos animais e avaliações de segurança e farmacocinética dos compostos naturais.

A principal lacuna reside na tradução dos resultados *in vitro* para a prática clínica, especialmente no que tange aos produtos naturais. Embora a boldina, o alcaloide majoritário do boldo,

tenha demonstrado amplo espectro de atividades biológicas (O'BRIEN *et al.*, 2006), a eficácia *in vivo* de extratos brutos ou chás pode ser comprometida pela biodisponibilidade e pela estabilidade dos compostos ativos. É crucial que os estudos subsequentes se concentrem na identificação e no isolamento das frações mais ativas e na avaliação de sua sinergia com antifúngicos de primeira linha, como o fluconazol, utilizando modelos de infecção em cateteres para simular o ambiente clínico real.

Além disso, a pesquisa sobre biofilmes multiespécies ainda está em estágio inicial. Embora a interação *C. albicans*/*S. aureus* seja bem documentada, pouco se sabe sobre o papel da virulência fúngica no recrutamento de outros patógenos oportunistas, como fungos não-*albicans* ou bactérias gram-negativas. A elucidação dos sinais inter-reino (moléculas de QS) que governam essas comunidades pode fornecer novos alvos terapêuticos que desarmam o biofilme como um todo, em vez de se concentrarem em apenas um patógeno (MARCOMINI & NEGRI, 2023).

CONCLUSÃO

A compreensão refinada dos biofilmes de *Candida albicans* confirma essas estruturas como entidades fisiologicamente complexas e multifatoriais. A resistência aos antifúngicos é promovida pela ação integrada da matriz extracelular que sequestra fármacos (RAMAGE *et al.*, 2011), pela expressão de bombas de efluxo e pelas adaptações metabólicas e lipídicas das células fúngicas (HAMMED *et al.*, 2021; MUKHERJEE *et al.*, 2003). Clinicamente, a presença de biofilmes aumenta drasticamente a recorrência e a gravidade das infecções, especialmente as associadas a dispositivos médicos, forçando o uso de terapias prolongadas ou de

dosagens mais elevadas (DONLAN & COSTERTON, 2002). Superar essa barreira de resistência exige a transição de tratamentos puramente fungicidas para estratégias que visem a desorganização estrutural e a modulação da virulência.

Nesse contexto, as estratégias terapêuticas emergentes representam o caminho mais promissor, incluindo a combinação de antifúngicos com agentes que degradam a ECM, ou com compostos que inibem o *quorum sensing* (MARCOMINI & NEGRI, 2023). Dentre as alternativas naturais, os derivados de *Peumus boldus* (boldo), como demonstrado pela redução significativa na viabilidade do biofilme (COSTA *et al.*, 2024), destacam-se como promissores. No entanto, o avanço do boldo e de outros produtos naturais para uso clínico exige evidências mais robustas: a padronização dos ensaios, o uso de cepas clínicas e a validação em modelos *in vivo* são cruciais. Futuras pesquisas devem focar na identificação dos compostos ativos do boldo e na avaliação da sua sinergia com antifúngicos padrão, a fim de desenvolver uma terapia combinada que seja simultaneamente eficaz e menos tóxica.

A nanotecnologia, em particular o uso de nanopartículas de prata (AgNPs), oferece uma

via altamente promissora para o tratamento de biofilmes em dispositivos médicos, pois sua escala permite a penetração na matriz polimérica e a eliminação efetiva dos microrganismos sésses (SALLOUM *et al.*, 2020; AL-SAGHIR *et al.*, 2024). No entanto, o desafio persiste no desenvolvimento de formulações com segurança toxicológica comprovada e que sejam estáveis em ambientes fisiológicos complexos. A longo prazo, o desenvolvimento de vacinas preventivas baseadas em adesinas de biofilme, como a Als3p, pode ser a estratégia mais impactante para reduzir a incidência global de candidíase associada a dispositivos (MITCHELL *et al.*, 2015).

Portanto, a pesquisa futura deve priorizar uma abordagem multidisciplinar, integrando a química de produtos naturais, a nanobiotecnologia e a biologia de interações microbianas. A compreensão aprofundada de como a plasticidade metabólica e a interação com o sistema imune do hospedeiro contribuem para a persistência da infecção por biofilme é crucial para o *design* racional de novas drogas, que não apenas eliminam as células fúngicas, mas que também desestruturam a matriz e desativem os mecanismos de comunicação celular, garantindo a erradicação completa das infecções crônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-SAGHIR, F.A. *et al.* Synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antifungal potential against *Candida albicans* biofilms. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 24, p. 119, 2024. doi: 10.1186/s12906-024-04423-1.
- BONILLA-GAMEROS, R.A. *et al.* Microbial biofilms in medical devices: a growing challenge in medicine. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 66, p. 1258, 2020. doi: 10.1590/1806-9282.66.9.1258.
- COSTA, A.C.A. *et al.* Efeito antifúngico e antibiofilme de chá de *Peumus boldus* (Boldo) sobre *Candida albicans* e *C. tropicalis* isoladas da cavidade bucal. *Anais do Congresso Acadêmico de Especialidades Médicas*, v. 5, p. 21, 2024. doi: 10.29327/1468514.
- DI MASCO, M. *et al.* Phenolic content and antimicrobial and anti-inflammatory effects of *Peumus boldus* and other plant extracts. *Antibiotics*, v. 9, p. 783, 2020. doi: 10.3390/antibiotics9110783.
- DONLAN, R.M. & COSTERTON, J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 15, p. 167, 2002. doi: 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002.
- FINKEL, J.S. & MITCHELL, A.P. The role of *Candida albicans* biofilms in candidiasis. *Current Opinion in Microbiology*, v. 14, p. 660, 2011. doi: 10.1016/j.mib.2011.09.006.
- HAMEED, A. *et al.* Assessment of herbal drugs for promising anti-*Candida* activity. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 21, p. 219, 2021. doi: 10.1186/s12906-021-03396-5.
- HARRIOTT, M.M. & NOVERR, M.C. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* form dual-species biofilms that exhibit enhanced resistance to antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, p. 3914, 2009. doi: 10.1128/AAC.00603-09.
- MARCOMINI, E.K. & NEGRI, M. Fungal quorum-sensing molecules and antiseptics: a promising strategy for biofilm modulation? *Drug Discovery Today*, v. 28, n. 7, p. 103624, 2023. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103624.
- MITCHELL, A.P. *et al.* *Candida albicans* biofilms: an overview of their pathogenesis and new therapeutic strategies. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 39, p. 638, 2015. doi: 10.1093/femsre/fov052.
- MUKHERJEE, P. K. *et al.* Mechanism of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms: phase-specific role of efflux pumps and membrane sterols. *Infection and Immunity*, v. 71, 2003. doi: 10.1128/IAI.71.8.4333-4340.2003.
- O'BRIEN, P. *et al.* Boldine and its derivatives: a pharmacological review. *Planta Medica*, v. 72, p. 1099, 2006. doi: 10.1055/s-2006-947702.
- PORTELA, F.V.M. *et al.* Antibacterials Stimulate Biofilm Growth and Persistent Cell Production in *Candida albicans* Isolated from Fungemia [tese]. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – CE, 2024.
- QUEZADA, N. *et al.* Antioxidant activity of crude extract, alkaloid fraction and flavonoid fraction from boldo (*Peumus boldus* Molina) leaves. *Journal of Food Science*, v. 69, 2004. doi: 10.1111/j.1365-2621.2004.tb10577.x.
- RAMAGE, G. *et al.* *Candida albicans* biofilms: Pathogenesis, prevention, and control. *Journal of Fungi*, v. 7, p. 288, 2011. doi: 10.3390/jof7040288.
- SALLOUM, A.S. *et al.* Nanoparticles as a strategy for the control of *Candida albicans* biofilms. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 49, e20200024, 2020. doi: 10.1590/1807-2577.10820.
- SANTOS, J.B. *et al.* Molécula de quorum sensing relacionada à biofilme de *Fusarium sp.*, uma avaliação *in vitro* frente a diferentes espécies fúngicas. Encontro Anual de Iniciação Científica (EAIC), Universidade Estadual de Maringá, 2018.
- SANTOS, P.H.P. *et al.* Complex inter-kingdom interactions between *Candida albicans* and *Streptococcus oralis* in oral biofilms. *Microbiology Spectrum*, v. 8, e00188, 2020. doi: 10.1128/mBio.00188-20.
- SUZUKI, L.C. Desenvolvimento de biofilme formado por *Candida albicans* *in vitro* para estudo da terapia fotodinâmica [dissertação]. Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, 2009.
- TRUJILLO, A. *et al.* *Candida albicans* enhances the virulence of *Staphylococcus aureus* in polymicrobial infections. *Infection and Immunity*, v. 80, p. 3016, 2012. doi: 10.1128/IAI.00223-12.
- VALLE-AREVALO, M.J. & NOBILE, C.J. Quorum sensing in *Candida albicans* and its role in virulence. *Current Opinion in Microbiology*, v. 54, 2020. doi: 10.1016/j.mib.2020.03.001.
- VILA, R. *et al.* Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Peumus boldus* leaves. *Planta Medica*, v. 65, p. 178, 1999. doi: 10.1055/s-1999-13936.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 16

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: INTERAÇÃO ENTRE IMUNIDADE, MICROBIOTA E AMBIENTE

BÁRBARA RICO VIEIRA¹
ANDREZA SPINOLA ZAPAROLI¹
EMILY LLAMA DORTA¹
MILENA RUIZ DE SOUSA¹
NAYRA ISAMARA MATIAS DE SOUZA QUINTELA¹
MARIANA GUALDA MENEGATTI¹
CIBELE DE SOUZA E SILVA ARCANJO¹
AMANDA BORGES DA SILVA¹
STHÉFANY SPETANIERI SANTOS¹
ANTONIO DANIEL ALVES NORONHA¹
ANA GABRIELA RODRIGUES FERREIRA MARQUES¹
JULIANA CASTELLO BRANCO¹
CAROLINA RODRIGUES ANVERSA¹
GIOVANNA OBREGON MESTRINIER¹
BÁRBARA COSTA¹

1. Discente - Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave

Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa; Terapia Biológica.

DOI

10.59290/0945219055

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), compostas pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU), representam condições crônicas do trato gastrointestinal, caracterizadas por inflamação persistente e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A DC pode acometer qualquer segmento do trato digestivo, frequentemente envolvendo o íleo terminal e o cólon, enquanto a RCU limita-se ao cólon e reto, de forma contínua e restrita à mucosa. Ambas apresentam manifestações clínicas como dor abdominal, diarreia e sintomas extraintestinais, evidenciando a complexidade diagnóstica e terapêutica dessas doenças (ALDARS *et al.*, 2021).

A etiologia das DIIs é multifatorial, resultando da interação entre predisposição genética, respostas imunológicas disfuncionais e fatores ambientais. Indivíduos geneticamente suscetíveis podem desenvolver inflamação intestinal em resposta a alterações na microbiota ou a exposições ambientais, incluindo dieta, uso de antibióticos e infecções intestinais. Essa interação complexa contribui para a heterogeneidade clínica observada e reforça a importância de abordagens terapêuticas individualizadas (YU *et al.*, 2022).

A microbiota intestinal exerce papel central na fisiopatologia das DIIs, modulando a resposta imunológica local. Alterações na composição microbiana, conhecidas como disbiose, podem desencadear respostas inflamatórias exacerbadas, perpetuando a inflamação crônica. O entendimento dessas interações entre imunidade e microbiota é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, incluindo intervenções imunomoduladoras e microbiológicas, que visam restaurar o equilíbrio intestinal (MCDOWELL *et al.*, 2023).

Do ponto de vista epidemiológico, as DIIs têm apresentado aumento da incidência global, particularmente em países ocidentais, embora existam diferenças regionais significativas. Fatores ambientais, padrões dietéticos e estilo de vida ocidentalizado são apontados como contribuintes desse crescimento. Compreender esses determinantes é fundamental para o planejamento de políticas de saúde pública, estratégias preventivas e para minimizar o impacto clínico e social dessas doenças (PAIVA *et al.*, 2023).

MÉTODO

Esta revisão da literatura, de natureza descritiva e qualitativa, teve como objetivo analisar a interação entre imunidade, microbiota e fatores ambientais no contexto da DII, englobando doença de Crohn e retocolite ulcerativa. A pesquisa foi realizada por meio de uma busca bibliográfica estruturada em diferentes bases de dados (PubMed, PubMed Central, SciELO e LILACS), com foco em artigos científicos relacionados à saúde e à DII.

Foram utilizadas palavras-chave em português e inglês, tais como: "doença inflamatória intestinal"/"*inflammatory bowel disease*", "microbiota intestinal"/"*gut microbiota*", "imunidade"/"*immunity*", "ambiente"/"*environment*" e "interação"/"*interaction*". A combinação dos termos foi realizada com operadores booleanos ("AND" e "OR") para refinar os resultados.

Critérios específicos de inclusão e exclusão foram estabelecidos para garantir a qualidade e relevância dos artigos analisados. Foram incluídos estudos originais, revisões narrativas e sistemáticas, bem como capítulos de livros acadêmicos publicados nos últimos anos. Foram excluídos artigos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo e estudos que não abordassem diretamente os aspectos imunológicos, microbiota ou fatores ambientais na DII.

Os artigos selecionados foram lidos e analisados criticamente, a fim de extrair informações relevantes sobre os mecanismos de interação entre imunidade, microbiota e ambiente na DII. A análise crítica permitiu a síntese dos principais achados e a discussão dos avanços e desafios relacionados ao tema, com base nas evidências científicas disponíveis.

Por se tratar de uma pesquisa bibliográfica baseada em fontes de domínio público e científico-acadêmico, esta revisão foi considerada isenta de riscos éticos e, portanto, dispensada de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em conformidade com a Resolução CNS 510/2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia e autoimunidade

A DII, representada principalmente pela DC e pela RCU, é resultado de uma interação complexa entre predisposição genética, resposta imune desregulada, alterações da microbiota intestinal e fatores ambientais.

Estudos genômicos de larga escala identificaram mais de 200 *loci* associados à suscetibilidade para DII, muitos deles compartilhados entre DC e RCU, mas também com assinaturas distintas que explicam as particularidades clínicas de cada doença (ASHTON & BEATTIE, 2024). Variantes no gene NOD2, por exemplo, estão fortemente ligadas à DC, enquanto mutações em genes relacionados à autofagia, como ATG16L1 e IRGM, alteram a capacidade de lidar com microrganismos intracelulares (LANGE & BARRETT, 2015). Na RCU, polimorfismos em IL10 e no gene ECM1 são mais frequentemente implicados (UHLIG, 2013). No entanto, a expressão clínica dessas variantes é restrita, e fatores ambientais e microbianos são determinantes para a expressão fenotípica da doença.

A imunidade inata exerce papel inicial crucial, uma vez que defeitos na barreira epitelial e na produção de peptídeos antimicrobianos comprometem a homeostase intestinal, levando ao aumento da permeabilidade e ao contato exacerbado com antígenos microbianos (ANANTHAKRISHNAN, 2013). Essa quebra da barreira ativa células dendríticas, macrófagos e neutrófilos, que liberam citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, ampliando a resposta inflamatória local. A imunidade adaptativa, por sua vez, perpetua a inflamação: a DC caracteriza-se por uma resposta Th1/Th17 exacerbada, mediada por IL-12 e IL-23, enquanto a RCU tende a apresentar um perfil Th2 atípico, marcado por produção de IL-5 e IL-13 (NEURATH, 2014). Células T regulatórias (Treg), essenciais para a tolerância imunológica, encontram-se em número ou função reduzidos, contribuindo para a perpetuação da inflamação (KLEINSCHKEK *et al.*, 2009).

As citocinas constituem mediadores centrais na fisiopatologia da DII. O TNF- α é um dos principais alvos terapêuticos e desempenha papel central no recrutamento celular e na manutenção da inflamação crônica. As vias IL-23/Th17 sustentam a resposta adaptativa, enquanto a sinalização por JAK/STAT e a ativação do NF- κ B conectam os estímulos ambientais e microbianos às respostas imunes desreguladas. Ensaios clínicos reforçam a importância dessas vias, uma vez que terapias anti-IL-23, anti-JAK e anti-TNF demonstraram eficácia clínica (NEURATH, 2014; SANDBORN *et al.*, 2012).

A microbiota intestinal é outro componente chave, apresentando disbiose caracterizada pela redução de espécies benéficas, como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia* spp., e pelo aumento de bactérias potencialmente patogênicas, como *Escherichia coli* aderente-invasiva (NISHIDA *et al.*, 2018).

Especificamente na DC, a microbiota estimula uma resposta Th1, gerando um interferon gama e TNF- α , ocasionando inflamação e dano à barreira mucosa. As células epiteliais intestinais somada as células imunes (macrófagos e neutrófilos), produzem citocinas pró-inflamatórias influenciando a produção de ânion superóxido, óxido nítrico e peroxinitrito oxidante (ALEMANY-COSME, 2021).

Essa alteração reduz a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que possuem efeito anti-inflamatório e de manutenção da integridade epitelial. Assim, a disbiose contribui tanto para a ativação do sistema imune inato quanto para o desequilíbrio da imunidade adaptativa.

Por fim, fatores ambientais modulam a expressão genética e a composição microbiana. Estudos epidemiológicos mostram que a urbanização, dietas ocidentais ricas em gordura e açúcar, uso precoce de antibióticos, tabagismo e poluição atmosférica aumentam o risco de DII, enquanto a exposição a microrganismos ambientais na infância parece exercer efeito protetor (SINGH & BERNSTEIN, 2022). A hipótese da “ocidentalização da microbiota” reforça que mudanças de estilo de vida estão associadas ao aumento global da incidência de DII.

Em conjunto, esses achados sustentam um modelo patogênico multifatorial: predisposição genética que fragiliza mecanismos de defesa, respostas imunes inata e adaptativa desreguladas, disbiose intestinal que amplifica a inflamação e fatores ambientais que modulam a expressão clínica. Esse entendimento não só aprofunda a compreensão da fisiopatologia, mas também orienta o desenvolvimento de terapias biológicas e estratégias de prevenção personalizadas.

Manifestações clínicas

A DC faz parte das DII e pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal,

com predileção pelo íleo terminal e cólon. Caracteriza-se por um processo inflamatório agudo ou crônico, apresentando sintomas intestinais clássicos como dor abdominal, diarreia e febre, além de manifestações extraintestinais (SANTOLIN *et al.*, 2023). A dor abdominal geralmente se localiza na região epigástrica ou no quadrante inferior direito, associada à inflamação do íleo e ceco, podendo ser confundida com apendicite. A diarreia resulta da má absorção de sais biliares, aumento da quantidade de bactérias e lesão da mucosa intestinal, que promovem absorção excessiva de água. A febre decorre da resposta inflamatória mediada por citocinas (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

A má absorção de sais e nutrientes contribui para perda de peso e desnutrição, frequentemente agravadas por náuseas, vômitos e dietas restritivas (OLIVEIRA *et al.*, 2021). As manifestações extraintestinais incluem artrite entropática, sacroileíte, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, psoríase, uveíte, episclerite e alterações hepáticas, cutâneas e renais (MOTA *et al.*, 2007; SANTOLIN *et al.*, 2023). O envolvimento hepático pode se manifestar por infiltração gordurosa, colangite, cirrose, abscessos e anormalidades do trato biliar. O sistema urinário pode apresentar litíase renal, fistulas enterovesicais e insuficiência renal, enquanto o pulmão é acometido com menor frequência.

Complicações da DC incluem obstrução do intestino delgado, fistulas de alças intestinais, bexiga, vagina, pele e região perineal, abscessos, peritonite, hemorragias, estenoses intestinais, aderências fibrosas, megacólon tóxico e fissuras perianais. A inflamação crônica aumenta o risco de carcinoma colorretal devido a alterações moleculares comuns e ao ambiente inflamatório propício ao desenvolvimento tumoral (MOTA *et al.*, 2007).

A RCU apresenta manifestações clínicas heterogêneas, afetando o cólon de forma contínua

e restrita à mucosa. Os sintomas incluem diarreia sanguinolenta, dor em cólica, urgência evacuatória e tenesmo, frequentemente acompanhados de muco, pus nas fezes, febre, perda de peso e lesões anais. Complicações graves incluem colite fulminante e megacólon tóxico. A Classificação de Montreal define três formas de extensão: proctite, colite esquerda e pancolite extensa, enquanto a gravidade é categorizada em leve, moderada ou grave, considerando evacuações diárias, presença de sangue e sinais sistêmicos. Manifestações extraintestinais também são comuns.

As manifestações extraintestinais (MEIs) extrapolam os limites intestinais e impactam significativamente a qualidade de vida. Elas podem ocorrer antes, durante ou após o diagnóstico, acompanhando ou não a atividade inflamatória intestinal. Os órgãos mais afetados incluem articulações, pele, olhos e fígado, embora praticamente qualquer sistema possa ser acometido.

No sistema musculoesquelético, destacam-se artrite periférica e axial, entesite, dactilite e tenossinovite, compondo o espectro das espondiloartrites (SpA). A prevalência das MEIs musculoesqueléticas varia entre 6 e 46%, com artrite periférica podendo ser oligoarticular e autolimitada ou poliarticular e persistente. A entesite é frequentemente subclínica, detectada por ultrassonografia ou ressonância magnética, enquanto o envolvimento axial se manifesta por sacroileíte e dor lombar inflamatória, podendo evoluir para espondilite anquilosante, especialmente em pacientes HLA-B27 positivos.

As manifestações cutâneas mais comuns são eritema nodoso (EN) e pioderma gangrenoso (PG). O EN apresenta-se como nódulos subcutâneos dolorosos, mais frequentes em DC (15%) que em RCU (10%), podendo ocorrer mesmo em remissão. O PG, mais raro, manifes-

ta-se por úlceras dolorosas, com bordas violáceas e secreção estéril. A síndrome de Sweet, menos frequente, associa-se a febre e artrite.

As alterações oftalmológicas incluem episclerite, esclerite e uveíte anterior, com prevalência entre 2% e 7%. A episclerite está relacionada à atividade intestinal, enquanto a uveíte pode ocorrer independentemente, frequentemente associada a manifestações articulares e cutâneas.

A colangite esclerosante primária (CEP) é a principal manifestação hepatobiliar associada à DII, mais prevalente em RCU. Estima-se que 5% dos pacientes com RCU apresentem CEP, e 60 a 80% desses casos coexistam com DII. A CEP caracteriza-se por inflamação e fibrose progressiva dos ductos biliares, podendo evoluir para colestase, cirrose hepática e colangiocarcinoma, com fatores de risco incluindo sexo masculino, pancolite e ausência de tabagismo.

Em síntese, as manifestações intestinais e extraintestinais são complexas, envolvendo múltiplos sistemas, e seu reconhecimento é essencial para o manejo integral, visando reduzir a morbidade e preservar a qualidade de vida dos pacientes com DII.

Aspectos diagnósticos

Nem sempre é possível estabelecer um diagnóstico definitivo de DII apenas pelos achados endoscópicos, devido à semelhança entre a RCU inespecífica e a DC. No entanto, a colonoscopia é um exame fundamental, pois permite a coleta de biópsias para análise microscópica e cultura, contribuindo significativamente para a elucidação diagnóstica (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Na RCU, a mucosa acometida apresenta alterações contínuas e difusas, incluindo edema, congestão, friabilidade, granularidade e micro-ulcerações. Essas alterações são visualizadas

principalmente no reto e em parte do cólon, refletindo um processo inflamatório superficial (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Na DC, observa-se um padrão “salteado” (*skip lesions*), com áreas de mucosa normal intercaladas a regiões afetadas, geralmente segmentares. Úlceras aftoides também são características importantes. Diferentemente da RCU, o reto raramente é comprometido, sendo frequente o acometimento ileocólico. Estima-se que a colonoscopia permita diagnóstico em aproximadamente 65% dos casos de DC (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Quanto mais intensa e aguda é a inflamação, maior a dificuldade do diagnóstico diferencial, uma vez que achados endoscópicos inespecíficos, como pseudopólipos e pontes mucosas, podem surgir tanto na RCU quanto na DC. Nesses casos, a coleta de biópsias e a análise histológica tornam-se essenciais, complementadas por diagnósticos diferenciais com outras afecções (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

O uso de índices histológicos validados tem se mostrado útil para avaliar biópsias e orientar o manejo das DII, mesmo após o diagnóstico inicial. A histologia fornece informações sobre a desregulação da resposta imunológica inata e adaptativa, fatores genéticos e moleculares, bem como a interação com a microbiota intestinal (KELLERMANN, 2021).

Os principais marcadores de cronicidade incluem linfoplasmocitose basal e distorção arquitetural de criptas. Mesmo em fases iniciais, o infiltrado de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria é evidente. A presença de células de Paneth fora do cólon direito sugere cronicidade (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Na RCU, o infiltrado neutrofílico é proporcional ao linfoplasmocitário, com depleção de mucina e ulceração epitelial. Achados incluem agregados linfóides, infiltração eosinofílica ocasional e lesões ileais, como atrofia de vilos,

regeneração de criptas e abscessos de criptas (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Na DC, há colite segmentar com mucosa normal entre áreas afetadas, glândulas irregulares, metaplasia pilórica, hiperplasia de células de Paneth, úlceras e alterações vasculares e nervosas, permitindo um fechamento diagnóstico mais preciso. Exames de imagem são complementares no diagnóstico e manejo. Radiografias simples de abdome são úteis em casos de abdome agudo, dilatação colônica e megacólon tóxico. Enterografia por TC e RM permitem avaliação detalhada da parede intestinal e mesentério, especialmente em regiões inacessíveis à endoscopia (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

O monitoramento da atividade inflamatória utiliza marcadores sorológicos, fecais e laboratoriais, que, embora inespecíficos isoladamente, indicam atividade da doença. Entre eles estão proteína C-reativa, hemograma, ferro sérico, albumina, calprotectina, lactoferrina e elastase neutrofílica fecal (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

Marcadores sorológicos como ANCA e ASCA refletem perda de tolerância à microbiota comensal, sendo úteis no diagnóstico, prognóstico e diferenciação entre formas clínicas. A soropositividade também se associa a características específicas: A4-Fla2 e Fla-X à DC; ASCA IgG e CBir-1 ao desenvolvimento de fístulas e DC pós-cirurgia em RCU; gASCA e AMCA à doença de curta duração; gASCA e ALCA à doença em jovens; anti-L e anti-C ao acometimento colônico; ACCA à doença de longa duração (CARDOSO & SOBRADO, 2015).

O diagnóstico das DII é desafiador, pois DC e RCU compartilham sintomas como dor abdominal, diarreia crônica, perda de peso e sangue nas fezes, dificultando a distinção clínica e podendo atrasar o início do tratamento adequado (DANESE & FIOCCHI, 2011). Endoscopia e histologia nem sempre são suficientes, especial-

mente em fases iniciais ou inflamações intensas, e 10 a 15% dos pacientes são inicialmente classificados como “colite indeterminada” (MAGRO *et al.*, 2013).

O atraso no diagnóstico, particularmente na DC, cuja apresentação pode ser insidiosa, está associado a maior risco de complicações, necessidade de cirurgia e pior prognóstico (GASPARETTO & GUARISO, 2020). Marcadores inflamatórios auxiliam na avaliação da atividade, mas não distinguem DII de outras causas de inflamação intestinal, sendo ferramentas complementares (MAGRO *et al.*, 2013).

O diagnóstico diferencial é essencial, incluindo colites infecciosas (*Salmonella*, *Shigella*, *Clostridioides difficile*, tuberculose intestinal), colite isquêmica, síndrome do intestino irritável, doença celíaca, doença de Behçet e neoplasias colorretais iniciais (MOURA & MISZPUTEN, 2001). A integração de achados clínicos, endoscópicos, histológicos, laboratoriais e de imagem, junto ao contexto epidemiológico e experiência médica, é imprescindível para um diagnóstico preciso e manejo adequado.

Métodos terapêuticos

O manejo terapêutico da DC e da colite ulcerativa tem como principais objetivos a supressão do processo inflamatório intestinal, o alívio dos sintomas e a promoção da melhor qualidade de vida aos pacientes. A estratégia inicial geralmente envolve a utilização de fármacos anti-inflamatórios, como os aminosalicilatos (ex.: mesalazina, sulfassalazina) e os corticosteroides, empregados principalmente para controlar exacerbações agudas e reduzir a atividade inflamatória. Devido ao risco de efeitos adversos, especialmente no uso prolongado de corticosteroides, sua aplicação deve ser limitada a períodos curtos (PETAGNA *et al.*, 2020).

Em casos de resposta insuficiente ou de doença recorrente, recorre-se a agentes imunossuppressores, como azatioprina ou mercaptopurina, que modulam a resposta imune exacerbada e são indicados, sobretudo, para manutenção da remissão clínica (SOUZA *et al.*, 2011). Nos quadros mais graves ou refratários ao tratamento convencional, terapias biológicas representam um avanço significativo. Entre elas, destacam-se os anticorpos monoclonais anti-TNF (infliximabe, adalimumabe), além de agentes que bloqueiam vias inflamatórias específicas, como vedolizumab e ustekinumabe, eficazes tanto na indução quanto na manutenção da remissão (PETAGNA *et al.*, 2020; VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

Quando o tratamento medicamentoso não é suficiente, pode ser necessária a cirurgia, incluindo remoção de segmentos intestinais acometidos na DC ou colectomia total em casos graves de colite ulcerativa. Complementarmente, é importante implementar suporte nutricional personalizado e acompanhamento por equipe multiprofissional (gastroenterologistas, nutricionistas, cirurgiões e profissionais de saúde mental) para otimizar o manejo clínico e oferecer suporte emocional aos pacientes (CAMPO *et al.*, 2002).

A terapia biológica, representada pelos fármacos anti-TNF α , foi avaliada em estudo prospectivo longitudinal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, com 35 pacientes com DII (77,1% com Doença de Crohn e 22,8% com Retocolite Ulcerativa). Entre eles, 65,7% utilizaram infliximabe e 34,3% adalimumabe. A remissão clínica com melhora dos sintomas e cicatrização da mucosa intestinal foi alcançada em 80% dos pacientes. Manifestações perianais ocorreram em 44,4%, internações em 25,7%, necessidade de cirurgia em 25,7% e óbito em 2,9%. Nos pacientes respon-

dedores, houve melhora estatisticamente significativa em todos os índices de qualidade de vida (SILVA, 2015).

É válido ressaltar que, no início da terapia biológica, os riscos e benefícios devem ser discutidos com o paciente, que precisa ser rastreado para hepatites B e C, tuberculose latente e infecção por HIV (CHEBLI *et al.*, 2019). As normas atuais recomendam que pacientes adultos com DII sigam o mesmo esquema vacinal da população geral, evitando vacinas de agentes vivos durante a terapia imunossupressora (CHEBLI *et al.*, 2019). Entre os riscos possíveis estão as infecções graves, exigindo monitoramento contínuo. A variabilidade no tratamento reforça a necessidade de abordagem individualizada para cada paciente (BREITENBACH *et al.*, 2024).

Biomarcadores são utilizados para adotar estratégias terapêuticas individualizadas, entendendo-se como biomarcador qualquer substância biologicamente mensurável que indique processos normais ou patológicos. Na abordagem da DII, os biomarcadores auxiliam no estabelecimento do diagnóstico, determinam a atividade da doença, estratificam o risco de gravidade e ajudam a prever a resposta à terapêutica farmacológica. Entre os principais biomarcadores destacam-se a proteína C-reativa e a velocidade de sedimentação eritrocitária (SILVA, 2013).

Os inibidores de Janus Quinase (JAK) constituem uma nova estratégia terapêutica para DII moderada a grave. Esses medicamentos consistem em uma família de tirosina quinases que transmitem sinais mediados por citocinas através da via STAT, envolvida em múltiplos processos, como respostas imunes e inflamatórias (HERRERA-DEGUISE *et al.*, 2023). Introduzidos em 2019 com a aprovação do tofacitinibe (inibidor não seletivo), foram seguidos pelos

inibidores seletivos JAK1, filgotinibe e upadacitinibe (HONAP *et al.*, 2023). A inibição seletiva busca maximizar a eficácia terapêutica sem comprometer funções homeostáticas, evitando efeitos adversos decorrentes da inibição ampla da sinalização de citocinas (HONAP *et al.*, 2023).

Os inibidores de JAK constituem a primeira terapia de molécula pequena para DII, administrados por via oral, com rápida absorção sistêmica, início de ação rápido e resposta clínica efetiva. Comparados a terapias biológicas direcionadas a moléculas específicas, os inibidores de JAK bloqueiam múltiplas citocinas simultaneamente, potencializando a resposta terapêutica. Um benefício adicional é a ausência de imunogenicidade, não induzindo anticorpos anti-droga, problema comum em outras terapias (HERRERA-DEGUISE *et al.*, 2023).

As limitações das terapias atuais (efeitos adversos, resistência a medicamentos e variabilidade de resposta) motivaram pesquisas em terapias que modulam a microbiota intestinal. Alterações na microbiota desempenham papel fundamental no desenvolvimento da DII. O tratamento visa restaurar a flora intestinal usando probióticos, prebióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal (TMF), como medicina complementar para melhorar a inflamação intestinal (KHAN *et al.*, 2019). Probióticos mostraram-se seguros e eficazes na prevenção de crises e na melhora da qualidade de vida, com mínimas contraindicações (HERRERA-DEGUISE *et al.*, 2023).

O transplante de microbiota fecal (TMF) é a primeira terapia direcionada à microbiota, buscando restaurar a composição natural da flora intestinal por meio da transferência de microbiota fecal de doadores saudáveis via tubos nasogástricos, nasojejunais, colonoscopia, enema ou cápsulas orais. Estudos demonstram remissão

após o tratamento não apenas da DII, mas também em doenças hepáticas crônicas e autoimunes extraintestinais. Pesquisas pré-clínicas em bioterapêuticos microbianos (probióticos de última geração, consórcios bacterianos, terapias com bacteriófagos, probióticos projetados, modulação direta de vias metabólicas e nanoterapêuticos) têm apresentado resultados preliminares encorajadores (HERRERA-DEGUISE *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

As DII, representadas pela DC e pela RCU, configuram condições complexas de origem multifatorial, nas quais a predisposição genética, a desregulação imunológica, as alterações da microbiota intestinal e os fatores ambientais interagem de forma dinâmica. O entendimento dessa rede de interações tem permitido avanços significativos tanto no diagnóstico quanto nas estratégias terapêuticas.

No campo diagnóstico, ainda existem obstáculos importantes, como a sobreposição de ma-

nifestações clínicas e a dificuldade em diferenciar formas iniciais das doenças, o que reforça a necessidade de uma abordagem integrada que combine métodos endoscópicos, histológicos, laboratoriais e de imagem. Do ponto de vista terapêutico, a evolução dos tratamentos, desde as terapias convencionais até o advento das terapias biológicas e dos inibidores de JAK, reflete a busca por abordagens cada vez mais eficazes, individualizadas e com menor risco de efeitos adversos. Além disso, estratégias de modulação da microbiota, como probióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal, surgem como perspectivas promissoras para o futuro.

Dessa forma, compreender a DII sob a ótica da interação entre imunidade, microbiota e ambiente não apenas aprofunda o conhecimento da fisiopatologia, mas também abre caminho para terapias personalizadas e mais efetivas. O futuro aponta para uma medicina de precisão, em que biomarcadores, terapias direcionadas e intervenções ambientais poderão ser integrados para otimizar o manejo clínico, reduzir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMINA, M. *et al.* ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *Journal of Crohn's Colitis*, v. 14, p. 155, 2020. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz187.
- BREITENBACH, T.M. *et al.* Impacto da terapia com anticorpos monoclonais no controle da doença inflamatória intestinal moderada a grave. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, p. 2196, 2024. doi: 10.51891/rease.v10i8.15323.
- CAMPOS, F.G. Doenças inflamatórias intestinais: princípios da terapia nutricional. *Revista de Nutrição*, v. 15, p. 195, 2002. doi: 10.1590/S0041-87812002000400009.
- CHEBLI, J.M.F. *et al.* Preparo dos pacientes com doença inflamatória intestinal para terapia biológica na prática clínica. *HU Revista*, v. 45, p. 352, 2019. doi: 10.34019/1982-8047.2019.v45.28789.
- DAL LIN, F.T. *et al.* Doença de Crohn: aspectos integrativos do diagnóstico ao tratamento. *Pesquisa Social e Desenvolvimento*, v. 12, e29212240368, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i2.40368.
- HERRERA-DEGUISE, C. *et al.* JAK inhibitors: a new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Medicine*, v. 10, 2023. doi: 10.3389/fmed.2023.1089099.
- HONAP, S. *et al.* JAK inhibitors for inflammatory bowel disease: recent advances. *Frontline Gastroenterology*, v. 15, p. 59, 2024. doi: 10.1136/flgastro-2023-102400.
- KHAN, I. *et al.* Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause or consequence?: IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens*, v. 8, 2019. doi: 10.3390/pathogens8030126.
- MURGIANO, M. *et al.* Gut microbiota modulation in IBD: from the old paradigm to revolutionary tools. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 2025. doi: 10.3390/ijms26073059.
- PETAGNA, L. *et al.* Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*, v. 15, 2020. doi: 10.1186/s13062-020-00280-5.
- SILVA, I.C.L. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes acometidos por doença inflamatória intestinal tratados com terapia biológica [dissertação]. Universidade Estadual Paulista, Botucatu – SP, 2015.
- SILVA, M.M. Biomarcadores na doença inflamatória intestinal [dissertação]. Porto: Universidade do Porto, 2023.
- SOUZA, M.M. *et al.* Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 24, p. 479, 2011. doi: 10.1590/S0103-21002011000400006.
- VEAUTHIER, B. & HORNECKER, J.R. Crohn's disease: diagnosis and management. *American Family Physician*, v. 98, p. 661, 20187.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 17

INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO E O IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO NA REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS

DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
VITÓRIA ALINE CARTERI²
ADRIANA TELLES RÉGIS¹
PALOMA TELLES CARVALHO SANTOS RÉGIS¹
GABRIELLE DOS SANTOS BARBOSA¹
BEATRIZ DE MATOS SANTOS¹
MARIANA MAGALDI NOGUEIRA REYES VASSALLO³
ÉRICA JAMILE SÁ BARRETO GUERRA VASQUES⁴
ANA ANGÉLICA CUNHA MELO⁵
MURIEL MAYER OLIVEIRA⁶
JULIA POZZUTO HENRIQUE⁷
CAMILE DA ROSA STOPASSOLA¹
SÉRGIO ENRIQUE PONTES NOZAKI¹
VALÉRIA TRENTTO⁸

1. Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.
2. Discente – Medicina na Atitus Educação.
3. Discente – Medicina na Universidade Federal de São Carlos.
4. Discente – Medicina na Faculdade Estácio de Alagoinhas.
5. Discente – Medicina no Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos.
6. Discente – Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina.
7. Discente – Medicina na Universidade Municipal de São Caetano do Sul.
8. Discente – Medicina na Faculdades Pequeno Príncipe.

Palavras-chave

Papilomavirus Humano; Vacinação Preventiva; Neoplasias Relacionadas ao HPV.

DOI

10.59290/8121410005

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA transmitido principalmente por via sexual, com mais de 200 tipos identificados. Tipos de alto risco, como HPV-16 e HPV-18, são oncogênicos e estão fortemente associados ao desenvolvimento de vários cânceres, sendo o câncer de colo uterino o mais significativo dentre eles. Este tipo de câncer é o quarto mais comum entre mulheres no mundo. Além disso, HPVs de alto risco podem causar neoplasias anogenitais (anal, vaginal, vulvar e peniano) e estão ligados a um subconjunto de tumores de cabeça e pescoço, especialmente orofaríngeos. Os tipos de baixo risco (por exemplo, HPV-6 e HPV-11) raramente levam a câncer, mas provocam verrugas genitais benignas. Em geral, a infecção por HPV é assintomática, porém, infecções persistentes pelos tipos de alto risco podem levar ao aparecimento de lesões precursoras que, sem tratamento adequado, progridem para câncer ao longo de vários anos (WOLF *et al.*, 2024).

Em termos de epidemiologia global, o impacto do HPV é enorme. Estima-se que, a cada ano, mais de meio milhão de mulheres desenvolvam câncer cervical, sendo cerca de 85% desses casos concentrados em países em desenvolvimento. A África Subsaariana registra algumas das taxas mais elevadas de câncer cervical do mundo, em parte devido à limitação de programas efetivos de rastreamento e tratamento. Fatores como baixa renda, acesso restrito à saúde reprodutiva e prevalência de coinfeções (como HIV) amplificam essas disparidades regionais (WOLF *et al.*, 2024).

A distribuição dos genótipos de HPV de alto risco também varia conforme a região (por exemplo, HPV-16 e HPV-18 são predominantes na África), o que influencia padrões locais de doença. Tais evidências ressaltam que o fardo

do HPV não se restringe ao câncer cervical, mas depende de contextos socioeconômicos e de saúde pública para seu controle efetivo (WOLF *et al.*, 2024).

Considerando esse quadro de alta incidência, a vacinação profilática contra o HPV tornou-se estratégia-chave para prevenção primária. As vacinas disponíveis (bivalente, quadrivalente e nonavalente) protegem contra os tipos oncogênicos mais comuns e são recomendadas em adolescentes pré-sexualmente ativos. Originalmente licenciadas em esquema de três doses, muitos países passaram a adotar calendários de duas doses para faixas etárias mais jovens; evidências crescentes sugerem até eficácia significativa com apenas uma dose (MARKOVITZ *et al.*, 2022).

Alguns estudos indicam que a eficácia vacinal tende a ser maior com três doses, mas esquemas de duas e até de uma dose ainda promovem reduções estatisticamente significativas nas infecções por HPV, nas verrugas genitais e nas lesões cervicais pré-malignas. Ensaios clínicos em diferentes populações confirmam a alta eficácia e segurança dessas vacinas. Estudos epidemiológicos populacionais evidenciam que a vacinação tem reduzido drasticamente a incidência de lesões pré-cancerosas do colo do útero, reforçando a expectativa de queda futura na ocorrência de câncer cervical com ampliação da cobertura vacinal (MARKOVITZ *et al.*, 2022).

Na China, um estudo recente detalhou o panorama da vacinação contra HPV no país. A prevalência de infecção por HPV entre mulheres chinesas varia regionalmente entre ~9,6% e 23,6%, com dois picos etários de prevalência (por volta de 20–25 anos e 50–60 anos). Os genótipos de alto risco mais frequentes nessa população são o HPV-16, HPV-52 e HPV-58. Atualmente, cinco vacinas con-

tra HPV (bivalentes, quadrivalente e nonavalente) estão licenciadas na China, e ensaios clínicos em populações locais demonstraram alta eficácia e segurança desses imunizantes incluindo proteção de longa duração (≥ 8 anos) com as vacinas bivalente e quadrivalente. Apesar do modelo mostrar custo-efetividade da vacinação naquele cenário, a cobertura populacional real permanece baixa. Em resposta, políticas públicas recentes enfocam a conscientização e a ampliação da oferta vacinal, com o objetivo de alcançar, a médio e longo prazo, a eliminação do câncer cervical na China (PATEL *et al.*, 2018).

Globalmente, pesquisadores têm argumentado a favor da vacinação universal contra HPV em ambos os sexos. O HPV é o agente causal mais comum de infecções sexualmente transmissíveis e está implicado não só no câncer cervical e em outros tumores anogenitais, mas também em um aumento recente de cânceres orofaríngeos ligados ao vírus. Estudos demonstram que a vacina HPV protege contra os tipos virais responsáveis por todos esses tumores; portanto, também poderia prevenir cânceres de orofaringe causados pelos mesmos tipos oncogênicos. Muitos países inicialmente implementaram programas apenas para meninas, contando com a imunidade de rebanho para proteger homens heterossexuais. No entanto, destacam que essa estratégia deixa de fora populações de alto risco (como homens que fazem sexo com homens) e depende de coberturas muito elevadas no sexo feminino. Os autores defendem que a abordagem mais efetiva, prática e ética é a vacinação universal (masculina e feminina), o que poderia controlar de forma mais ampla as doenças relacionadas ao HPV na população em geral. Exemplificando os efeitos de um programa robusto de vacinação, a Austrália alcançou grande sucesso em seus dez anos de imunização contra HPV. A vacina quadrivalente foi introduzida

em 2007, inicialmente para meninas, e ampliada para meninos em 2013, obtendo taxas de adesão excepcionalmente altas (entre as mais elevadas do mundo). Em mais de uma década de vacinação em massa, o país observou forte declínio na circulação dos tipos vacinais e nas lesões precursoras em ambos os sexos. Estimativas sugerem que a introdução da vacina nonavalente (9-valente) poderá prevenir ainda mais casos de doença, ampliando a proteção a cinco tipos oncogênicos adicionais, e que, com cobertura elevada em meninos e meninas, a eliminação das doenças causadas pelos tipos vacinais parece hoje um objetivo viável na Austrália (PATEL *et al.*, 2018).

Outro estudo chinês enfatizou a necessidade de ampliar o conhecimento público sobre HPV e vacinação. He *et al.* (2018) destacaram que a China ocupa o segundo lugar mundial em incidência de câncer cervical, mas que a maioria das mulheres conhece muito pouco sobre a infecção por HPV e as vacinas disponíveis. Eles ressaltam que o câncer cervical é atualmente o único câncer prevenível por vacinação e que, embora o imunizante só tenha sido aprovado recentemente na China, campanhas educativas em larga escala são urgentes. A promoção da vacinação profilática em adolescentes pré-ativos sexualmente, aliada a programas de rastreamento oportunos, é recomendada como forma de reduzir a futura incidência de câncer cervical no país (HE *et al.*, 2018).

Além da população em geral, há evidências de que pacientes já acometidos por lesões de HPV também podem se beneficiar da vacinação. Revisões recentes indicam que administrar a vacina profilática antes ou logo após o tratamento de lesões relacionadas ao HPV pode reduzir a incidência de recidivas ou novas lesões causadas pelo vírus. Ainda que es-

sas vacinas não tenham efeito terapêutico direto sobre infecções persistentes ou tumores existentes, elas previnem reinfecções pelo mesmo tipo de HPV ou infecções por outros tipos após o procedimento, seja por contato com parceiro infectado ou por autoinoculação. Desse modo, a imunização profilática estende seus benefícios a pacientes previamente expostos ao HPV, complementando as estratégias de controle secundário da doença.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão científica de caráter exploratório e analítico, fundamentada em ampla investigação bibliográfica conduzida em bases de dados de reconhecida relevância internacional e regional, incluindo PubMed, Scopus, *Web of Science*, Elsevier, Science Direct, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico.

A estratégia de busca foi elaborada mediante a combinação de descritores controlados e termos livres, com ênfase na expressão ("*Human Papillomavirus Infection*") AND ("*HPV Vaccination*") AND ("*Incidence Reduction*"), com o objetivo de identificar estudos contemporâneos que analisassem o impacto da imunização na redução da incidência da infecção pelo HPV. Foram selecionadas publicações compreendidas entre os anos de 2013 e 2025, delimitando, assim, o recorte temporal de produção científica sobre a temática.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em múltiplas etapas: primeiramente, pela análise dos títulos e resumos; em seguida, pela leitura integral dos textos considerados elegíveis. Essa triagem resultou na identificação de artigos, que foram incluídos para análise detalhada, enquanto alguns foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos, seja pela ausência de pertinência direta com o tema, pela

restrição de acesso ao texto completo ou pela insuficiência de dados relevantes.

Os artigos selecionados contemplaram diferentes perspectivas sobre o impacto epidemiológico da vacinação contra o HPV, incluindo a redução da incidência da infecção, a prevenção de neoplasias intraepiteliais e malignas associadas, além da discussão acerca das políticas públicas de imunização. Foram selecionadas publicações em língua portuguesa e inglesa, a fim de conferir maior abrangência e pluralidade às análises.

A extração das informações priorizou a avaliação da metodologia adotada, dos principais resultados obtidos, da consistência das discussões e das conclusões apresentadas pelos autores. Posteriormente, procedeu-se à síntese crítica do material selecionado, a qual permitiu identificar padrões consistentes, reconhecer lacunas ainda presentes no conhecimento científico e destacar contribuições relevantes para o entendimento do papel da vacinação na contenção da infecção pelo HPV.

Essa sistematização possibilitou não apenas o aprofundamento sobre os avanços alcançados no âmbito da imunização contra o HPV, mas também a reflexão sobre os desafios persistentes, oferecendo subsídios que podem orientar tanto a prática clínica quanto a formulação e o aprimoramento de políticas de saúde voltadas à prevenção dessa importante infecção viral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum, com 15 tipos de HPV relacionados aos cânceres de colo do útero, ânus, orofaríngeo, peniano, vulvar e vaginal. Nesta seção, serão apresentados os resultados referentes à análise sobre o impacto da imunização contra o HPV na redução da incidência de neoplasias.

A apresentação dos dados está organizada em tópicos que fornecem uma visão integrada sobre o papilomavírus humano e a eficácia da vacinação. Inicialmente, será abordada a fisiopatologia da infecção, sua epidemiologia, as manifestações clínicas e as lesões associadas. Em seguida, serão descritos os métodos diagnósticos e profiláticos. Com essa base estabelecida, apresentaremos os resultados centrais, que demonstram a prevenção primária e o impacto da imunização na redução das lesões, encerrando com uma discussão sobre os desafios da cobertura vacinal e perspectivas futuras no controle da doença.

Fisiopatologia da infecção pelo HPV

O HPV é um vírus DNA de dupla fita circular, não envelopado, pertencente à família Papillomaviridae. Mais de 200 genótipos já foram identificados, classificados em baixo e alto risco oncológico, de acordo com seu potencial de induzir alterações intraepiteliais precursoras e cânceres, principalmente o do colo do útero, mas também de vulva, vagina, pênis, ânus e orofaringe (CARDOZA-FAVARATO, 2021).

A infecção inicia-se quando ocorre micro-trauma no epitélio escamoso da mucosa anogenital ou orofaríngea, permitindo a entrada do vírus nas camadas basais. Nessas células-tronco epiteliais, o HPV utiliza a maquinaria celular para manter seu genoma em estado episomal e garantir a persistência a longo prazo (CARVALHO *et al.*, 2021). O ciclo de vida viral está intimamente ligado à diferenciação epitelial: enquanto nas células basais ocorre replicação limitada, nas camadas mais superficiais há expressão tardia de proteínas estruturais, montagem e liberação de novos vírions, sem lise celular, característica que contribui para a cronicidade e evasão imune (MOODY, 2022).

Um ponto central da fisiopatologia está na expressão das oncoproteínas E6 e E7, sobretudo

nos tipos oncogênicos (HPV-16 e HPV-18). Essas proteínas interagem com reguladores-chave do ciclo celular, como p53 e pRb, promovendo instabilidade genômica, proliferação descontrolada e resistência à apoptose. Em casos de infecção persistente, o genoma viral pode integrar-se ao DNA do hospedeiro, evento que favorece maior expressão das oncoproteínas e a progressão para neoplasias intraepiteliais e câncer invasivo (CARVALHO *et al.*, 2021).

Apesar da alta frequência da infecção, a maioria dos casos é autolimitada graças à resposta imune celular, especialmente mediada por linfócitos T CD4+ e CD8+. Entretanto, falhas na resposta imune ou coinfeções podem permitir persistência viral. A integração genômica e a imortalização celular, fenômenos raros na maioria dos vírus, tornam o HPV particularmente relevante para a oncogênese (CARVALHO *et al.*, 2021).

Assim, a fisiopatologia do HPV pode ser compreendida como um processo dinâmico: inicia-se com a infecção latente do epitélio, passa pela replicação dependente da diferenciação celular, envolve mecanismos virais de evasão imune e, em subsectores de pacientes, evolui para transformação maligna sustentada pelas ações das proteínas virais oncogênicas. Esse entendimento tem sido crucial para fundamentar estratégias preventivas, sobretudo a vacinação, que visa bloquear a infecção inicial e, conseqüentemente, interromper todo o processo patogênico subsequente.

Epidemiologia do HPV

O HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais prevalentes no mundo, com ampla diversidade genotípica e diferentes potenciais oncogênicos. Estima-se que cerca de 31% das mulheres sexualmente ativas apre-

sentem algum tipo de HPV e 21% estejam infectadas por genótipos de alto risco, sendo o HPV-16 o mais frequente. Em mulheres com citologia anormal e idade ≥ 50 anos, a prevalência permanece elevada, alcançando 54,5% para qualquer HPV e 43,0% para HPV oncogênico. Globalmente, em 2022, foram atribuídos ao HPV aproximadamente 831 mil casos de câncer e mais de 422 mil óbitos, com maior impacto em países de baixa e média renda. Em populações privadas de liberdade, taxas semelhantes foram encontradas, com predomínio de HPV-16, HPV-33 e HPV-52.

Estudos recentes reforçam esses achados. Por exemplo, uma análise retrospectiva realizada na China entre 2013 e 2020 observou uma diminuição significativa na incidência de câncer cervical relacionado ao HPV, especialmente entre mulheres de 36 a 64 anos, embora a incidência tenha permanecido estável em mulheres com 65 anos ou mais (CARVALHO *et al.*, 2021).

Na Europa, uma análise de dados de triagem cervical entre 2014 e 2023, na Suécia, revelou uma queda de 98% na prevalência de HPV-16 e 99% na de HPV-18 entre mulheres nascidas em 2000, em comparação com aquelas nascidas em 1984, sugerindo um impacto positivo da vacinação escolar organizada. No Brasil, dados do estudo MULHER indicam que 31,3% das mulheres testadas apresentaram infecção por HPV de alto risco, com prevalência mais alta entre mulheres vivendo com HIV (39,7%) em comparação com as HIV-negativas (24,3%) (OLIVEIRA *et al.*, 2025).

Estudos adicionais indicam que a prevalência de HPV oral varia entre países, com taxas de 8,7% no Brasil, 10,0% no México e 7,6% nos Estados Unidos. A prevalência de HPV de alto risco na cavidade oral foi de 5,3% no Brasil, 7,3% no México e 5,4% nos Estados Unidos (ALEMANY *et al.*, 2025).

Uma análise global estimou que quase um em cada três homens está infectado com pelo menos um tipo de HPV genital, e cerca de um em cada cinco homens está infectado com um ou mais tipos de HPV de alto risco (ALEMANY *et al.*, 2025).

Manifestações clínicas e lesões associadas

O HPV é um vírus com amplo poder de disseminação, capaz de infectar o trato anogenital feminino e masculino por meio do contato sexual com a genitália infectada. Esse vírus é responsável por causar desde lesões benignas até alterações pré-malignas (TOMECKA *et al.*, 2025). Ele pode ser classificado em dois tipos com base em sua carcinogênese potencial: baixo risco (LR-HPV) e alto risco (HR-HPV). Em razão de suas manifestações clínicas características, sobretudo as verrugas, o HPV é popularmente denominado “vírus das verrugas humanas” (GRANDE *et al.*, 2024).

As manifestações clínicas benignas se expressam, principalmente na pele, e são causadas pelos subtipos LR-HPV 4. Entre as lesões destacam-se: condiloma acuminado, verrugas orais, anogenitais, plantares, planas ou cutâneas (GRANDE *et al.*, 2024). As verrugas genitais (condilomas acuminados) representam a manifestação clínica mais frequente, caracterizadas por lesões de aspecto vegetativo da cor da pele, rosa ou acastanhados. Lesões benignas na mucosa oral geralmente são únicas, de cor rósea ou esbranquiçada, localizando-se nos lábios e palato. Lesões plantares são pápulas hiperqueratóticas com crescimento endofítico em áreas de pressão afetando crianças e adolescentes com mais frequência. Já as verrugas planas apresentam-se no rosto e dorso das mãos como pápulas pequenas, achatadas e lisas, de coloração variável, podendo ser eritematosas, da cor da pele ou amareladas.

Além dessas manifestações cutâneas e mucosas, pode-se destacar, também, a papilomatose respiratória recorrente, uma doença rara, mas potencialmente fatal. Essa condição não neoplásica é uma das mais importantes da região da cabeça e pescoço, sendo caracterizada pelo crescimento de papiloma escamoso benigno no epitélio das vias aéreas do trato respiratório superior abrangendo laringe, cordas vocais, aritenoides, subglote e traqueia (GAROLLA *et al.*, 2023). A região mais afetada é a junção mucocutânea das cordas vocais verdadeiras, podendo evoluir para obstrução completa das vias aéreas. Nesses casos, os sintomas incluem rouquidão progressiva, tosse, estridor ou, em crianças, manifestações como choro fraco e disfonia (TOMECKA *et al.*, 2025).

Por outro lado, os subtipos HR-HPV, 16 e 18 estão associados às malignidades relacionadas ao HPV, como cânceres na região cervical, anal, peniana e orofaríngea (GRANDE *et al.*, 2024). A transformação de um epitélio glandular em epitélio escamoso na zona de transformação do colo uterino favorece a infecção das células basais pelo HPV e a gênese do carcinoma espinocelular cervical. De forma semelhante, a neoplasia anal se manifesta como lesões intraepiteliais escamosas pré-invasivas, que podem progredir para carcinoma invasivo, manifestando-se clinicamente por sangramento anal, tenesmo e presença de massa palpável no exame clínico. Além disso, em pacientes do sexo masculino, a infecção pelo HPV está associada ao câncer de pênis, um carcinoma espinocelular agressivo da pele da glândula ou da camada interna do prepúcio. Já nas neoplasias orofaríngeas, observa-se predileções por regiões linfopiteliais, como a tonsila palatina e a base da língua, e apresentam como sintoma inicial o inchaço cervical (GAROLLA *et al.*, 2023).

Diagnóstico da infecção pelo HPV e profilaxia

A infecção pelo HPV é a causa de quase todos os cânceres de colo do útero em todo o mundo (PERKINS *et al.*, 2023) e representa um dos principais desafios de saúde pública global, afetando desproporcionalmente mulheres em países de baixa e média renda (GALÁRRAGA *et al.*, 2025). O vírus exerce sua ação oncogênica por meio das proteínas E6 e E7, que desregulam o crescimento celular e inibem a apoptose (morte celular programada) (GARCÍA *et al.*, 2024). Diante desse cenário, a implementação de estratégias eficazes de diagnóstico e profilaxia é fundamental para o controle e a eventual eliminação do câncer cervical como um problema de saúde pública (LÉON-MALDONADO *et al.*, 2025). Os métodos diagnósticos para a infecção pelo HPV e suas lesões precursoras podem ser categorizados como indiretos, que detectam as alterações celulares causadas pelo vírus, e diretos, que identificam o próprio agente infeccioso ou seus componentes.

Tradicionalmente, o teste de papanicolau (citologia oncológica), tem sido o principal método de rastreamento, apesar de suas conhecidas limitações (GALÁRRAGA *et al.*). Sua função é detectar células pré-cancerosas ou cancerosas transformadas pela infecção viral. No entanto, sua eficácia é limitada por uma sensibilidade variável, que varia de 30% a 87%, e uma especificidade de 86% a 100% (GARCÍA *et al.*, 2024). Estudos recentes demonstram uma alta taxa de resultados falso-positivos e falso-negativos com este método. Em uma análise de 3.806 amostras, 25,1% das citologias de baixo grau e 47,9% das de alto grau tiveram um resultado negativo para HPV de alto risco no teste de PCR, indicando um resultado citológico falso-positivo. De forma ainda mais preocupante, 22,1% das amostras

com citologia negativa apresentaram resultado positivo para HPV de alto risco por PCR, configurando um falso-negativo que pode atrasar o diagnóstico (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024).

Quando um teste de rastreamento apresenta resultado anormal, a paciente geralmente é encaminhada para uma colposcopia (PERKINS *et al.*, 2023; GARCÍA *et al.*, 2024).

Este procedimento consiste na avaliação do colo do útero com um colposcópio, que permite a visualização ampliada do tecido após a aplicação de ácido acético. Durante a colposcopia, podem ser realizadas biópsias das áreas suspeitas. O material coletado é então enviado para análise histopatológica, que confirma o diagnóstico e gradua a lesão (por exemplo, neoplasia intraepitelial cervical graus 1, 2 ou 3 - NIC1, NIC2, NIC3). A histopatologia é considerada o padrão-ouro para a confirmação de lesões pré-cancerosas (PERKINS *et al.*, 2023; GARCÍA *et al.*, 2024).

Diversos estudos comprovaram a superioridade dos métodos moleculares para a detecção do câncer cervical (GARCÍA *et al.*, 2024). Os testes de DNA de HPV possuem sensibilidade e poder preditivo superiores em comparação ao papanicolau, sendo o método recomendado para a detecção precoce (GALÁRRAGA *et al.*, 2025). Os testes de DNA de HPV possuem uma sensibilidade superior a 90% para a detecção de lesões pré-cancerosas, em comparação com 50% a 70% da citologia (PERKINS *et al.*, 2023). Essa alta sensibilidade permite a identificação do vírus antes mesmo do surgimento de alterações celulares visíveis (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024) e é um método mais preciso para identificar lesões pré-cancerosas antes que se tornem um câncer invasivo (GALÁRRAGA *et al.*, 2025). Além disso, um resultado negativo no teste de HPV indica um risco de desenvolver pré-câncer inferior a 0,15% nos 5 anos seguintes, o que permite estender os intervalos de ras-

teamento com segurança (PERKINS *et al.*, 2023).

Os testes moleculares de segunda geração não apenas detectam a presença do vírus, mas também identificam os genótipos específicos, distinguindo principalmente o HPV-16 e o HPV-18, que são os mais carcinogênicos. O HPV-16 é responsável por mais de 60% dos cânceres de colo do útero, enquanto o HPV-18 e o HPV-45, juntos, causam aproximadamente 20% dos casos (PERKINS *et al.*, 2023). A identificação desses genótipos é crucial, pois mulheres portadoras de HPV-16 e/ou 18 apresentam um risco absoluto de ter uma lesão (NIC2+) de 34,1%, justificando o encaminhamento direto para colposcopia. A genotipagem demonstrou ser mais sensível que a citologia como método de triagem para pacientes HPV positivas, com uma sensibilidade de 77,7% contra 44,4% da citologia na detecção de lesões NIC2+ (GARCÍA *et al.*, 2024).

Para mulheres com teste de HPV positivo, é necessário um método de triagem para identificar aquelas com maior risco de desenvolver câncer (GARCÍA *et al.*, 2024). A detecção simultânea das proteínas p16 e Ki67 dentro da mesma célula epitelial cervical (ensaio de dupla coloração) funciona como um marcador de transformação celular mediada pelo HPV (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024). Um resultado positivo neste teste indica que a infecção por HPV está ativa e promovendo proliferação celular descontrolada (PERKINS *et al.*, 2023). Este teste é uma ferramenta valiosa para a triagem de pacientes HPV positivas, pois ajuda a evitar colposcopias desnecessárias (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024). Em um estudo, 68,3% das amostras positivas para HPV de alto risco apresentaram resultado negativo na dupla coloração, indicando que não havia evi-

dência de transformação celular ativa, permitindo um manejo mais conservador (CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024).

A profilaxia da infecção pelo HPV e de suas consequências é dividida em primária, que visa evitar a infecção, e secundária, focada no diagnóstico e tratamento precoces. A vacinação contra o HPV é a estratégia de prevenção primária mais eficaz (LÉON-MALDONADO *et al.*, 2025). As vacinas atuais, como a 9-valente, podem prevenir mais de 90% dos pré-cânceres e cânceres cervicais, pois oferecem proteção contra os genótipos de maior risco (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), além dos tipos 6 e 11, causadores de verrugas genitais (PERKINS *et al.*, 2023).

A educação em saúde é um pilar complementar à vacinação. Campanhas de informação em massa e a oferta de procedimentos gratuitos são facilitadores importantes para a adesão às estratégias de prevenção. É crucial fornecer informações claras sobre os benefícios da vacinação e do rastreamento para combater a desinformação e aumentar a aceitação (LÉON-MALDONADO *et al.*, 2025). Campanhas de conscientização devem abordar os riscos do HPV e a importância dos testes, combatendo o estigma associado a infecções sexualmente transmissíveis (GALÁRRAGA & LÓPEZ-GIL, 2025).

A profilaxia secundária consiste no rastreamento regular para detectar e tratar lesões pré-cancerosas antes que façam a progressão para um câncer invasivo. O paradigma do rastreamento está em transição. Guias internacionais e evidências científicas robustas recomendam a substituição da citologia pelo teste de HPV como método primário de rastreamento para mulheres a partir dos 25 ou 30 anos. Análises de modelagem sugerem que a transição para programas de rastreamento baseados em HPV em países de baixa e média renda poderia prevenir

milhões de mortes (PERKINS *et al.*, 2023; GALÁRRAGA *et al.*, 2025).

O fluxo recomendado atualmente inicia-se com um teste de HPV. Se o resultado for negativo, a paciente pode repetir o rastreamento em um intervalo seguro de 5 anos. Porém, se o resultado for positivo, a paciente deve passar por um teste de triagem para saber o nível de risco. As triagens podem ser genotipagem para HPV 16/18 e citologia líquida ou dupla coloração (p16/ki67). Um resultado anormal em qualquer um desses testes indica a necessidade de colposcopia (PERKINS *et al.*, 2023; CASTRILLO-DIEZ *et al.*, 2024). Este modelo de manejo baseado em risco otimiza os recursos, direcionando os procedimentos invasivos (colposcopia) apenas para as mulheres com maior probabilidade de apresentar lesões clinicamente significativas, ao mesmo tempo que reduz a ansiedade e os procedimentos desnecessários em mulheres com baixo risco (PERKINS *et al.*, 2023).

O avanço das tecnologias moleculares revolucionou o diagnóstico e a profilaxia da infecção pelo HPV. A transição de métodos indiretos, como a citologia, para métodos diretos, como o teste de DNA-HPV, representa um salto qualitativo na precisão do rastreamento, permitindo a detecção precoce e eficaz de mulheres em risco. Além disso, a vacinação profilática se consolida como a mais poderosa ferramenta de prevenção primária, com potencial para reduzir drasticamente a incidência de neoplasias associadas ao HPV.

Prevenção primária: vacinação contra o HPV e profilaxia

A prevenção primária do HPV engloba estratégias destinadas a reduzir a ocorrência da infecção antes que ela aconteça. A vacinação contra o HPV é considerada a medida mais eficaz, protegendo contra os tipos de vírus

mais associados ao câncer do colo do útero e outras neoplasias (OLIVEIRA *et al.*, 2020). No Brasil, programas de imunização foram implementados desde 2014, com campanhas voltadas a meninas e meninos na faixa etária recomendada, promovendo imunização em larga escala e impactando diretamente a incidência de infecções de alto risco (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Além da vacinação, a profilaxia comportamental é essencial para reduzir o risco de transmissão do HPV. O uso correto e consistente de preservativos, a limitação do número de parceiros sexuais e o incentivo à comunicação aberta sobre histórico sexual entre parceiros são medidas que diminuem significativamente a probabilidade de infecção (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Programas educativos voltados para adolescentes e jovens, incluindo escolas e centros de saúde, têm demonstrado eficácia na promoção dessas práticas preventivas.

A educação em saúde sexual desempenha um papel central na prevenção primária do HPV, pois informa sobre modos de transmissão, fatores de risco e importância da vacinação. Estudos indicam que a combinação de educação sexual abrangente com estratégias de imunização e profilaxia comportamental aumenta a adesão às práticas preventivas e reduz lacunas de conhecimento, sobretudo em populações vulneráveis (VILLA *et al.*, 2021).

Por fim, a prevenção primária também inclui acompanhamento de parceiros e consultas regulares de saúde, visando identificar comportamentos de risco e reforçar medidas preventivas. A integração de vacinação, uso de preservativos, educação sexual e acompanhamento clínico constitui a estratégia mais eficaz para reduzir a transmissão do HPV e, consequentemente, a incidência de câncer cervical e outras complicações associadas ao vírus (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Impacto da imunização na redução da incidência de lesões e neoplasias

A descoberta da relação do HPV com câncer cervical ocorreu em 1983, mas somente em 2006 a primeira vacina contra este vírus foi aprovada para uso. Atualmente, existem três tipos de vacinas, a quadrivalente, contra os tipos 6,11,16 e 18, a bivalente, contra os tipos 16 e 18, sendo esses os de alto risco oncológicos, e a vacina nonavalente, contra os tipos 11,16,18,31,33,45,52 e 58. Todas as vacinas disponíveis reduzem a incidência de lesões genitais pré-cancerosas de colo de útero, vulva e vagina. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza a vacina quadrivalente desde 2014, inicialmente, em duas doses, com foco em meninas de 11 a 13 anos, em 2024, houve mudanças no esquema vacinal e começou a ser ofertada para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos, em dose única, para ambos os sexos (OMS, 2025; BRASIL, 2025).

O esquema de três doses é recomendado para pessoas com HIV/AIDS, pacientes oncológicos, transplantados e vítimas de violência sexual de 15 a 45 anos, para vítimas de violência sexual entre 4 a 14 anos, o esquema vacinal é feito com duas doses (BRASIL, 2025). A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem como meta, para 2030, eliminar o câncer de colo de útero, por meio da estratégia 90-70-90, sendo cobertura vacinal de 90%, além de 70% de cobertura de rastreamento em mulheres com idade entre 35 e 45 anos e 90% de tratamento para lesões pré-cancerosas e câncer invasivo (OMS, S.d.; OMS, 2023). O Ministério da Saúde brasileiro, por sua vez, como estratégia para atingir os níveis de cobertura vacinal, ampliou a oferta, na rede pública, para meninas entre 15 a 19 anos, até o fim de 2025 (BRASIL, 2025).

O papilomavírus humano apresenta mais de 200 subtipos, sendo os de alto risco oncogênico e, portanto, de maior importância clínica os subtipos 16 a 18, os quais podem causar câncer de colo de útero, sendo responsáveis por 70% dos cânceres cervicais invasivos, anal e de orofaringe (PETCA *et al.*, 2020). O estudo transversal publicado, em 2024, pela revista científica *JAMA Network*, acompanhou 54,7 milhões de participantes entre 2006 e 2022 com base nos dados anuais do Departamento de Serviços de Saúde do Estado do Texas, mostrou que a vacina contra o HPV reduziu em 62% as mortes por câncer de colo de útero. Na Suécia, um estudo de coorte nacional revelou uma diminuição de 88% na incidência de câncer cervical invasivo entre jovens que receberam a vacina antes dos 17 anos.

Segundo o Ministério da Saúde, 80% dos indivíduos sexualmente ativos serão infectados com um ou mais tipos de HPV ao longo da vida. Desse modo, a vacina torna-se importante também para indivíduos que já apresentam lesões causadas pelo vírus, uma vez que, devido a grande variedade de subtipos, há a possibilidade de contaminação concomitante. De acordo com estudo publicado pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a vacina é capaz de reduzir, em até 80%, a recidiva da infecção em pessoas que já apresentam lesões (FEBRASGO, 2023).

Desse modo, a vacinação contra o HPV representa uma ferramenta fundamental na prevenção do câncer de colo de útero e de outras lesões genitais pré-cancerosas, sendo eficaz mesmo em indivíduos previamente infectados. A meta da OMS para 2030 e as estratégias brasileiras de ampliação da cobertura vacinal evidenciam que, com adesão adequada às vacinas e programas robustos de rastreamento e tratamento, o século 21 pode se tornar o último a registrar altas taxas de câncer associado ao HPV,

consolidando a vacinação como medida preventiva essencial para a saúde pública global (OPAS, 2024).

Desafios na cobertura vacinal

Os principais desafios e barreiras para a cobertura vacinal do HPV atualmente são multifatoriais e variam conforme o contexto socioeconômico, cultural e organizacional de cada região. A literatura científica recente destaca que as dificuldades podem ser agrupadas em barreiras de conhecimento, culturais, estruturais, econômicas e organizacionais.

A insuficiência de conhecimento sobre o HPV e sua relação com cânceres, especialmente o câncer de colo uterino, é um dos principais obstáculos. Baixos níveis de alfabetização em saúde, desinformação sobre a segurança e eficácia da vacina, e exposição a informações negativas ou *fake news* contribuem para hesitação vacinal, tanto entre pais quanto entre adolescentes e jovens adultos (TOBAIQY & MACLURE, 2024). A falta de recomendação ativa por profissionais de saúde é outro fator relevante, pois a recomendação médica é um dos principais facilitadores para a aceitação da vacina (FEBRASGO, 2023).

Barreiras culturais e religiosas também desempenham papel importante, especialmente em comunidades onde há resistência à discussão sobre sexualidade ou onde há estigma associado à vacinação contra uma infecção sexualmente transmissível. Valores familiares, crenças religiosas e normas sociais podem dificultar a aceitação da vacina, sendo necessário o desenvolvimento de campanhas educativas culturalmente sensíveis (CANGELOSI *et al.*, 2025).

Do ponto de vista estrutural e organizacional, limitações na infraestrutura dos sistemas de saúde, especialmente em áreas rurais e po-

pulações vulneráveis (como migrantes e refugiados), dificultam o acesso à vacinação. Barreiras logísticas incluem falta de disponibilidade da vacina, custos elevados (quando não há financiamento público), dificuldades de transporte, ausência de programas escolares de imunização e sistemas de registro eletrônico pouco eficientes (VALDECANTOS *et al.*, 2025). Em países de baixa e média renda, a necessidade de pagamento pela vacina é um obstáculo significativo.

Comunicação inadequada, barreiras linguísticas e falta de materiais informativos adaptados para diferentes públicos também impactam negativamente a cobertura vacinal, especialmente entre migrantes, refugiados e grupos minoritários. A pandemia de Covid-19 agravou essas dificuldades, interrompendo campanhas de vacinação e desviando recursos dos sistemas de saúde (VALDECANTOS *et al.*, 2025).

Estratégias para superar essas barreiras incluem intervenções multicomponentes, engajamento de escolas e pais, uso de tecnologia e mídias digitais para educação, capacitação de profissionais de saúde, campanhas direcionadas para grupos específicos (como migrantes), integração da vacinação do HPV a outros serviços de saúde, e fortalecimento dos sistemas de monitoramento e vigilância (VALDECANTOS *et al.*, 2025). O envolvimento de mediadores comunitários, líderes religiosos e agentes de saúde é fundamental para aumentar a confiança e a aceitação da vacina (TOBAIQY & MACLURE, 2024).

A superação das barreiras à vacinação contra o HPV exige abordagens integradas, que considerem aspectos educacionais, culturais, estruturais e organizacionais, com foco especial em populações vulneráveis e em estratégias de comunicação eficazes e culturalmente adaptadas (MALIK *et al.*, 2024).

Perspectivas futuras no controle do HPV e das neoplasias associadas

O controle do HPV e das neoplasias a ele relacionadas caminha para uma transformação significativa, impulsionada pela convergência entre avanços na imunização, inovações em diagnóstico molecular, uso de inteligência artificial e o desenvolvimento de imunoterapias mais eficazes. Esses progressos consolidam o cenário no qual o câncer do colo do útero pode se tornar o primeiro câncer prevenível por vacinação a ser eliminado como problema de saúde pública.

No campo da prevenção primária, destacam-se os avanços referentes à simplificação dos esquemas vacinais. Estudos recentes demonstraram que uma única dose da vacina contra HPV é capaz de manter eficácia superior a 95% na prevenção de infecções persistentes pelos principais tipos oncogênicos, com proteção sustentada por ao menos três anos em mulheres jovens, o que fortalece a possibilidade de adoção em larga escala de esquemas de dose única. A Organização Mundial da Saúde já reconhece essa estratégia como válida para meninas entre 9 e 20 anos, o que pode reduzir custos, ampliar coberturas vacinais e facilitar a logística de programas nacionais de imunização. Paralelamente, observa-se a expansão da vacinação sexo-neutra, incluindo meninos, com impacto positivo tanto na proteção individual contra cânceres anogenitais e de orofaringe quanto na aceleração da redução da circulação viral pela via da imunidade de rebanho (DYKENS *et al.*, 2023).

Além da simplificação, novas plataformas vacinais vêm sendo desenvolvidas. Vacinas baseadas na proteína L2 têm se mostrado promissoras por sua capacidade de induzir respostas imunes cruzadas contra múltiplos genótipos do HPV, ampliando o espectro de pro-

teção. Resultados pré-clínicos recentes sugerem que nanopartículas contendo L2 e E7 podem exercer papel tanto profilático quanto terapêutico. Adicionalmente, vacinas desenvolvidas a partir da tecnologia de mRNA têm mostrado elevada imunogenicidade, flexibilidade de adaptação a novos genótipos e potencial de produção em larga escala, características que tornam essa plataforma particularmente atrativa para o futuro (TSUKAMOTO *et al.*, 2024).

No que se refere à prevenção secundária, a tendência mundial é a adoção do teste de DNA do HPV como método primário de rastreamento, em substituição progressiva ao exame citológico. Esse movimento tem sido acompanhado pelo estímulo ao uso da autocoleta de amostras, estratégia que mostrou grande potencial para aumentar a adesão de mulheres em populações vulneráveis, reduzindo barreiras de acesso. Em países de baixa e média renda, estudos de implementação mostraram que a combinação de autocoleta com testes rápidos de DNA do HPV e tratamento imediato por ablação térmica no mesmo dia é viável, segura e eficaz na redução da perda de seguimento, representando uma solução prática para sistemas de saúde com recursos limitados.

Outra inovação importante é a incorporação de biomarcadores no processo de triagem de mulheres HPV-positivas. O duplo marcador p16/Ki-67 já se estabeleceu como ferramenta mais sensível e específica que a citologia para estratificação de risco, permitindo reduzir encaminhamentos desnecessários para colposcopia e aumentando a detecção de neoplasias intraepiteliais de alto grau. Mais recentemente, estudos populacionais demonstraram que a análise de assinaturas de metilação em DNA, como FAM19A4/miR124-2, apresenta desempenho superior ao da citologia na previsão de progressão para lesões de alto grau, sendo aplicável inclusive em amostras de autocoleta. Isso abre es-

paço para fluxos de rastreamento inteiramente moleculares, com maior objetividade e menor dependência de infraestrutura morfológica (SCHREIBERHUBER *et al.*, 2024).

O uso da inteligência artificial (IA) emerge como outro vetor fundamental de inovação. Algoritmos de aprendizado profundo aplicados à leitura de exames citológicos e colposcópicos já atingem níveis de acurácia comparáveis aos de especialistas, oferecendo padronização e suporte especialmente relevante em regiões com escassez de profissionais. Estudos recentes também exploram a utilização de imagens cervicais captadas por *smartphones*, analisadas por IA, como ferramenta de triagem em áreas remotas, sugerindo que a tecnologia pode reduzir desigualdades de acesso e expandir a cobertura de rastreamento. Além do diagnóstico, plataformas digitais têm permitido integrar registros de vacinação, rastreamento e tratamento, favorecendo a coordenação de programas populacionais de saúde.

No tratamento das neoplasias, o futuro também aponta para avanços promissores. Ensaios clínicos como o KEYNOTE-826 demonstraram que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, aumenta significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer cervical recorrente ou metastático. Além disso, vacinas terapêuticas que miram as oncoproteínas E6 e E7 têm apresentado resultados relevantes. A combinação da vacina ISA101 com nivolumabe alcançou respostas clínicas significativas em tumores HPV-16 positivos, sugerindo que a integração entre vacinas terapêuticas e imunoterapia pode se tornar uma abordagem consolidada em médio prazo (SOUSA *et al.*, 2022). Complementarmente, vacinas terapêuticas baseadas em mRNA têm demonstrado respostas imunes robustas em estudos iniciais, abrindo caminho

para sua utilização em lesões de alto grau e tumores iniciais.

No âmbito das políticas públicas, a meta da Organização Mundial da Saúde de eliminar o câncer do colo do útero como problema de saúde pública até 2030 se baseia na estratégia 90-70-90: 90% das meninas vacinadas até os 15 anos, 70% das mulheres rastreadas até os 35 e 45 anos, e 90% das diagnosticadas tratadas adequadamente. Modelos matemáticos projetam que, se essas metas forem atingidas, a incidência global poderá cair abaixo de quatro casos por 100 mil mulheres/ano ainda neste século, prevenindo milhões de novos casos de câncer e reduzindo de forma significativa a mortalidade associada ao HPV (ZOU *et al.*, 2024).

Em síntese, as perspectivas futuras no controle do HPV e das neoplasias associadas indicam um horizonte de transformação radical. A simplificação dos esquemas vacinais, o desenvolvimento de vacinas de próxima geração, a adoção de rastreamento totalmente molecular, a incorporação de biomarcadores de alta precisão, o uso de inteligência artificial e os avanços na imunoterapia configuram um arsenal cada vez mais robusto. Combinados a políticas públicas sustentáveis e focadas na equidade, esses progressos colocam a eliminação do câncer do colo do útero como um objetivo factível nas próximas décadas, além de impactar positivamente outras neoplasias HPV-relacionadas.

CONCLUSÃO

A infecção pelo HPV continua sendo um dos grandes desafios da saúde pública mundial. Isso se deve não só à sua alta frequência, mas também à relação direta com diferentes tipos de câncer e ao impacto ainda maior em países de

baixa e média renda. A chegada da vacina preventiva mudou o cenário de forma decisiva, tornando-se a ferramenta mais eficaz para evitar o câncer de colo do útero e outras doenças ligadas ao HPV. Os resultados são claros: quedas significativas nos tipos de vírus cobertos pela vacina, nas lesões precursoras e, então, nos casos de câncer invasivo, onde a imunização atinge boa parte da população.

Mesmo assim, os obstáculos ainda são grandes. Dificuldades de acesso, resistência à vacinação e desigualdades sociais impedem que os avanços cheguem a todos. Para mudar isso, são necessárias políticas públicas consistentes, campanhas educativas permanentes, a ampliação da vacinação também para meninos e novas formas de rastreamento, como testes moleculares e a autocoleta, que podem facilitar o diagnóstico precoce.

Olhando para o futuro, o horizonte é animador. Estudos sobre esquemas de dose única, novas gerações de vacinas, uso de biomarcadores, inteligência artificial e terapias imunológicas ampliam as possibilidades de prevenção e tratamento. Com esses recursos, a meta da OMS, de eliminar o câncer de colo do útero como problema de saúde até 2030, deixa de ser apenas um ideal distante e passa a ser um objetivo possível, desde que haja esforço global, acesso equitativo e adesão real às estratégias propostas.

Em resumo, a vacinação contra o HPV é mais do que uma conquista científica: ela pode mudar a história das doenças ligadas a esse vírus no século XXI. Aliada a programas de rastreamento e tratamento oportuno, representa uma das vitórias mais importantes da medicina preventiva moderna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEMANY, L. *et al.* Oral human papillomavirus prevalence and type distribution by age and sex in Brazil, Mexico, and the United States: Results from the PROGRESS study. *Journal of Infectious Diseases*, v. 232, 2025. doi: 10.1002/ijc.32713.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil avança na vacinação contra HPV e supera média global. Gov.br, 22 ago. 2025.
- CANGELOSI, G. *et al.* Papillomavirus vaccination programs and knowledge gaps as barriers to implementation: a systematic review. *Vaccines*, v. 13, p. 460, 2025. doi: 10.3390/vaccines13050460.
- CARVALHO, N.S. *et al.* Protocolo brasileiro para infecções sexualmente transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, e2020790, 2021. doi: 10.1590/S1679-4974202100014.espl.
- DYKENS, J.A. *et al.* Gender-neutral HPV vaccination programs: reconsidering definitions, evidence, and impact. *Vaccine*, v. 41, p. 676, 2023. doi: 10.3389/fpubh.2023.1067299.
- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - FEBRASGO. Recomendações FEBRASGO para a vacina HPV 9. [S.l.: s.n.], S.d.
- GALÁRRAGA, G. & LÓPEZ-GIL, J.F. Making human papillomavirus testing a public health priority in Ecuador. *Frontiers in Public Health*, v. 13, 2025. doi: 10.3389/fpubh.2025.1535580.
- GARCÍA, L. *et al.* Comparación del desempeño de la tipificación de HPV y el test de Papanicolaou como métodos de triaje en la detección del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras en el Proyecto ESTAMPA-Uruguay. *Revista Médica del Uruguay*, v. 40, e203, 2024. doi: 10.29193/rmu.40.4.3.
- GAROLLA, A. *et al.* HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum. *Journal of endocrinological investigation*, v. 47, p. 261, 2023. doi: 10.1007/s40618-023-01945-1.
- GRANDE, G. *et al.* Prevalence of HPV infection in the general population of young and adult males in Italy. *Andrology*, v. 13, 2024. doi: 10.1111/andr.13234.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. Câncer de colo de útero. Inca, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>. Acesso em: 16 set. 2025.
- LEÓN-MALDONADO, L. *et al.* Barriers and facilitators to a combined strategy of HPV vaccination and cervical cancer screening among Mexican women. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 21, 2025. doi: 10.1080/21645515.2025.2483018.
- MALIK, S. *et al.* HPV Vaccines among university students: understanding barriers and facilitators of vaccine uptake. *Vaccines*, v. 12, 2024. doi: 10.3390/vaccines12121385.
- MARKOWITZ, L.E. *et al.* Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: updated systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*, v. 40, 2022. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.065.
- MOODY, C.A. Regulation of the innate immune response during the human papillomavirus life cycle. *Viruses*, v. 14, 2022. doi: 10.3390/v14081797.
- OLIVEIRA, C. *et al.* Vacinação e profilaxia do HPV: impacto e estratégias preventivas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 42, p. 123, 2020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Cobertura da vacinação contra o papilomavírus humano (HPV). Genebra: OMS, 2023.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Câncer do colo do útero. Organização Pan-Americana da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 16 set. 2025.
- PATEL, C. *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*, v. 23, 2018. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.
- PERKINS, R.B. *et al.* Cervical cancer screening: a review. *JAMA*, v. 330, p. 547, 2023. doi: 10.1001/jama.2023.13174.
- PETCA, A. *et al.* Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future: review. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 20, p. 4593, 2020. doi: 10.3892/etm.2020.9316.
- SCHREIBERHUBER, L. *et al.* Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population. *Nature Medicine*, v. 30, p. 145, 2024. doi: 10.1038/s41591-024-03014-6.
- TOBAIQY, M. & MACLURE, K. A systematic review of human papillomavirus vaccination challenges and strategies to enhance uptake. *Vaccines*, v. 12, p. 746, 2024. doi: 10.3390/vaccines12070746.

TOMECKA, P. *et al.* HPV infection in children and adolescents: a comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, p. 2425, 2025. doi: 10.3390/jcm14072425.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Enhanced broad-spectrum efficacy of an L2-based mRNA vaccine targeting HPV types 6, 11, 16, 18. *Vaccines*, v. 12, p. 443, 2024. doi: 10.3390/vaccines12111239.

VALDECANTOS, R.L. *et al.* The structural and organizational aspects of human papillomavirus vaccine affecting immunization coverage in Europe: a systematic review. *BMC Public Health*, v. 25, 2025. doi: 10.1186/s12889-025-22343-w.

VILLA, L.L. *et al.* Education and behavioral prevention strategies for HPV infection. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 67, p. 85, 2021.

WOLF, J. *et al.* Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Reviews in Medical Virology*, v. 34, e2537, 2024. doi: 10.1002/rmv.253.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Índice Remissivo

Antimicrobianos, 49

Bactéria, 62, 119

Bactericida, 49

Biofilme, 140

Biotecnologia, 28

Bovinocultura Leiteira, 16

Cães, 83

Candida Albicans, 140

Caprinovinocultura, 92

Coinfecções, 34

Cura Funcional, 1

Diagnóstico e Tratamento, 34

Doença de Crohn, 148

Ehrlichia Canis, 83

Eimeria, 92

Filariose Linfática, 70

Hemoparasitose, 83

HIV, 1

Imunidade, 42

Imunização, 109

Imunologia, 70

Infecção, 140

Laticínio, 62, 119

Leptospirose, 16

Manejo Sanitário, 28

Mycobacterium Tuberculosis, 103

*Neoplasias Relacionadas ao HPV,
158*

Papilomavírus Humano, 158

Parasitologia, 28

Patogênese, 103

Pele Suína, 49

Pequenos Ruminantes, 92

Plasmodium, 128

Prevenção, 16

Primatas, 128

Processo Inflamatório, 42

Remissão Viral, 1

Resposta Imunológica, 128

Retocolite Ulcerativa, 148

Saúde Pública, 70

Segurança Alimentar, 62, 119

Terapia Biológica, 148

Tricomoníase, 42

Tuberculose, 34, 103

Vacinação, 109

Vacinação Preventiva, 158

Vacinas de mRNA, 109

