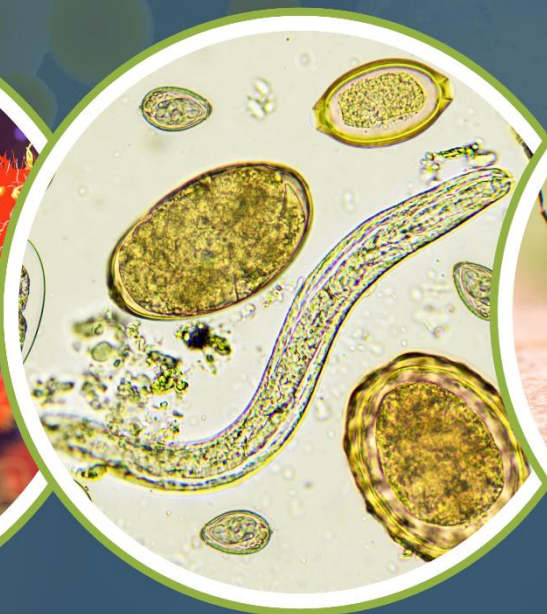
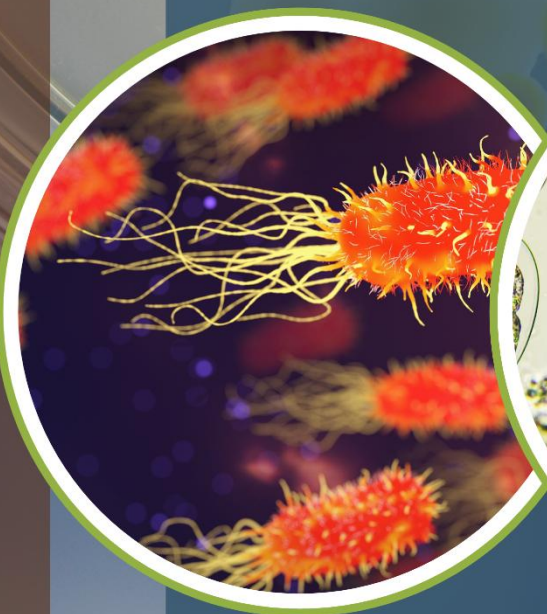

EDIÇÃO VI

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas

Camilla Castro de Almeida



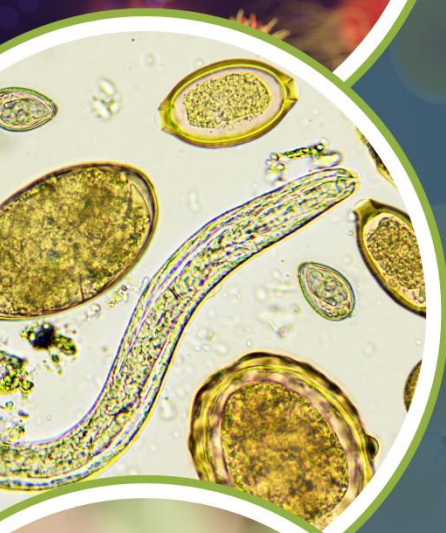
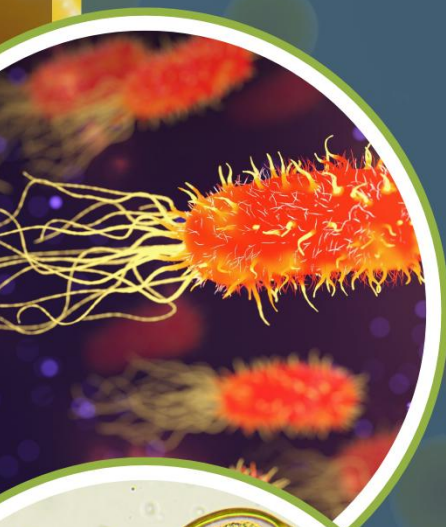
Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

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 Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Ándrea

(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

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

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 e Doenças Infecciosas e Parasitárias.

FREITAS, G.B.L. de *et al.* - Irati: Pasteur, 11/07/2025.

1 livro digital; 107 p.; ed. VI; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-256-7

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-256-7>

1. Medicina 2. Parasitologia. 3. Doenças infecciosas. I. Título.

CDD 610

CDU 61

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

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.

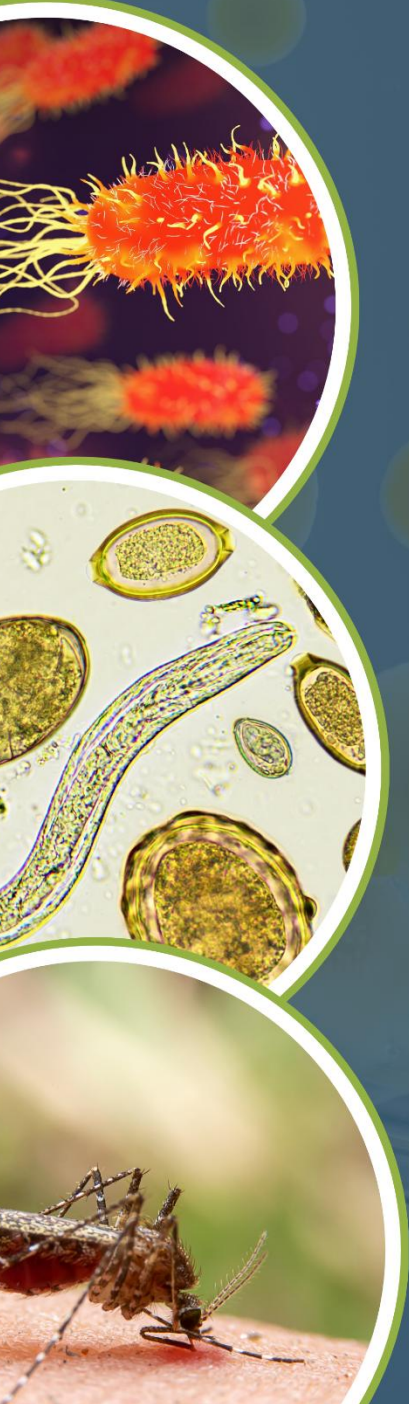
Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Dr. Prof. Dpto de Farmacologia e Terapêutica
Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Diretor Científico do Grupo Pasteur

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Sumário

CAPÍTULO 1 - ASMA E A RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO VÍRUS: MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À EXACERBAÇÃO DE CRISES.....	1
CAPÍTULO 2 - APLICAÇÕES DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES E NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.....	8
CAPÍTULO 3 - ABORDAGENS MODERNAS NO MANEJO DA PNEUMONIA HOSPITALAR: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	14
CAPÍTULO 4 - IMPACTOS IMUNOTÓXICOS DO GLIFOSATO: EVIDÊNCIAS SOBRE O RISCO DE LINFOMA NÃO HODGKIN EM HUMANOS.....	21
CAPÍTULO 5 - IMUNOTROMBOSE DE QUADROS INFECCIOSOS: INTERAÇÕES ENTRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO E O SISTEMA DE COAGULAÇÃO.....	30
CAPÍTULO 6 - COVID-19 NO BRASIL: VACINAÇÃO, IMUNIDADE E IMPACTOS NA MORTALIDADE E SAÚDE PÚBLICA.....	39
CAPÍTULO 7 - INFECÇÕES VIRAIS CRÔNICAS E O PAPEL DO SISTEMA IMUNOLÓGICO.....	46
CAPÍTULO 8 - SOROPREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE <i>TRICHINELLA SPIRALIS</i> EM SUÍNOS (<i>SUS SCROFA DOMESTICUS</i>) NA EMPRESA METROPOLITANA DO RASTRO QUITO, EQUADOR.....	60
CAPÍTULO 9 - CONTAMINAÇÃO PARASITÁRIA EM HORTALIÇAS E VIA DE INFECÇÃO: UMA REVISÃO.....	70
CAPÍTULO 10 - PAPILOMAVÍRUS HUMANO E CÂNCER.....	76
CAPÍTULO 11 - HEPATITES VIRAIS: HEPATITE B E HEPATITE C.....	85
CAPÍTULO 12 - IMUNOLOGIA DA TUBERCULOSE: TUBERCULOSE ATIVA <i>VERSUS</i> INFECÇÃO LATENTE.....	94



Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 1

ASMA E A RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO VÍRUS: MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À EXACERBAÇÃO DE CRISES

MARIANA GONÇALVES DE ARAÚJO¹

NATHALIA TRAJANO DA FONSECA CAETANO²

EDUARDO CUNHA DE SOUZA LIMA³

ISABELLA SOUZA E FARIA⁴

MARIA CLARA AFONSO FERREIRA⁵

RAFAEL LOPES NOGUEIRA GUIMARAES⁶

MAYARA VALADARES LANZA FRANÇA⁷

FREDERICO VALADARES LANZA FRANÇA⁶

1. Graduada – Médica formada pela Universidade de Uberaba (UNIUBE), Minas Gerais.

2. Graduada – Médica formada pelo Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), Minas Gerais.

3. Graduado – Médico formado pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC), Minas Gerais.

4. Graduada – Médica formada pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IME-PAC), Minas Gerais.

5. Graduada – Medicina pelo Centro Universitário de Goiânia (UniCerrado), Goiás.

6. Graduado – Médico formado pelo Centro Universitário (UniAtenas), Minas Gerais.

7. Graduada – Médica formada pela Faculdade de Medicina de Barbacena, Minas Gerais.

Palavras-chave

Asma; Resposta Imunológica; Exacerbação Viral.

DOI: 10.59290/0153212042

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A asma configura-se como uma doença crônica não transmissível (DCNT) de natureza grave, que acomete tanto crianças quanto adultos, sendo reconhecida como a condição crônica mais prevalente na população pediátrica. Seu quadro clínico resulta da inflamação e do estreitamento das pequenas vias aéreas pulmonares, levando ao aparecimento de sintomas como tosse, sibilância, dispneia e sensação de aperto no peito, os quais podem ocorrer isoladamente ou em associação (WHO, 2023).

De acordo com dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, em 2019, a asma tenha afetado aproximadamente 262 milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em cerca de 455 mil óbitos atribuídos à doença. Assim, essas estatísticas evidenciam o impacto global significativo da asma, tanto em termos de morbidade quanto de mortalidade.

Dessa maneira, entende-se que a asma é uma condição clínica complexa e heterogênea, caracterizada por alta morbidade e elevado consumo de recursos de saúde. Nos últimos anos, o manejo da doença passou por mudanças significativas, refletindo avanços no entendimento de seus mecanismos e tratamentos. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) tem se destacado na publicação de diretrizes, normativas e documentos de posicionamento, atualizando constantemente as melhores práticas na gestão dessa enfermidade (PIZZICHINI, 2020).

Conforme orientações do Ministério da Saúde, o tratamento da asma tem como principal finalidade melhorar a qualidade de vida dos pacientes, por meio do controle dos sintomas e da otimização da função pulmonar. Essa abordagem envolve não apenas o uso de medicamen-

tos, mas também medidas educativas e o controle dos fatores que podem desencadear as crises asmáticas (BRASIL, 2023).

O uso adequado de medicamentos inalatórios representa uma estratégia terapêutica eficaz no controle dos sintomas da asma, permitindo que indivíduos acometidos pela doença mantenham uma vida ativa e dentro da normalidade. Desse modo, esses fármacos atuam diretamente nas vias aéreas, aliviando a inflamação e prevenindo a recorrência das crises.

Além do tratamento farmacológico, a adoção de medidas preventivas também desempenha papel fundamental no manejo da asma. Nesse viés, entende-se que evitar os fatores desencadeantes, como alérgenos, poluentes ambientais, infecções respiratórias e mudanças bruscas de temperatura, pode contribuir significativamente para a redução da frequência e da intensidade dos sintomas (WHO, 2023).

Em contiguidade, sabe-se que a asma é caracterizada por uma resposta imune exacerbada, predominantemente do tipo Th2, com a liberação de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que são responsáveis pela inflamação e pela hiper-responsividade das vias aéreas. Entretanto, infecções virais podem desencadear outras vias imunológicas, tanto adaptativas quanto inatas, exacerbando a inflamação e agravando as crises. Desse modo, observa-se que a interação entre esses vírus e o sistema imune pode tornar a resposta inflamatória mais intensa em indivíduos asmáticos, resultando em episódios mais frequentes e graves (BRASIL, 2023).

Diante desse cenário, a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na asma, especialmente em resposta a infecções virais, se torna fundamental. Dessa maneira, a interação entre as vias imunes já alteradas pela doença e os agentes patogênicos respiratórios pode ser o principal fator na exacerbação das crises asmáticas.

Por fim, o entendimento detalhado desses processos pode abrir novas perspectivas terapêuticas e estratégias de manejo, visando reduzir os impactos das infecções virais em pacientes asmáticos e melhorar seu controle da doença.

Este estudo tem como propósito investigar os mecanismos imunológicos que estabelecem a ligação entre infecções respiratórias de origem viral e a piora dos episódios de asma. Assim, a análise será direcionada especialmente às respostas imunes inatas e adaptativas, destacando como esses sistemas se comportam em indivíduos com diagnóstico de asma.

MÉTODO

Para a elaboração desta revisão, foi realizada uma busca criteriosa em bases de dados científicas reconhecidas, como a PubMed e a SciELO. Desse modo, a seleção dos materiais partiu do uso de descritores específicos relacionados à asma, às infecções virais e aos mecanismos da resposta imunológica.

A partir dessa estratégia de busca, foram incluídos estudos que abordam, de forma relevante, a interface entre esses temas. Desta forma, a análise se concentrou especialmente em publicações que tratam da relação entre agentes virais e a piora do quadro asmático, com foco nos aspectos imunológicos envolvidos nesse processo. Priorizou-se a inclusão de artigos publicados nos últimos 20 anos, com ênfase em revisões sistemáticas, diretrizes clínicas atualizadas e estudos experimentais. Por fim, esses critérios permitiram reunir evidências consistentes sobre a imunopatogênese da asma e os mecanismos pelos quais infecções virais podem desencadear ou agravar crises asmáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A princípio, entende-se que a asma é caracterizada como uma condição inflamatória crônica que acomete as vias aéreas, conforme descrito pela Iniciativa Global para a Asma (GINA). Nesse contexto, múltiplos tipos celulares e elementos do sistema imunológico contribuem ativamente para o processo inflamatório.

Dessa maneira, é possível observar que essa inflamação persistente está intimamente relacionada à hiperresponsividade brônquica, fenômeno que favorece o surgimento de sintomas recorrentes, como sibilância, dispneia, sensação de opressão torácica e episódios de tosse. Em contiguidade, tais manifestações tendem a ocorrer, com maior frequência, durante a noite ou nas primeiras horas da manhã.

Além disso, esses episódios sintomáticos geralmente envolvem uma obstrução difusa das vias aéreas, a qual apresenta variabilidade significativa entre os indivíduos e, muitas vezes, pode ser revertida de forma espontânea ou com o uso adequado de terapias broncodilatadoras e anti-inflamatórias (KIM *et al.*, 2013).

Dentre os agentes anti-inflamatórios disponíveis, os corticosteroides destacam-se por sua potência e por atuarem de maneira alinhada aos mecanismos fisiológicos do organismo. Por essa razão, são considerados a base terapêutica mais eficaz no manejo da asma, especialmente nos casos em que se busca o controle da inflamação crônica das vias aéreas (CAMPOS, 2007).

O principal objetivo do tratamento da asma é proporcionar uma melhora significativa na qualidade de vida do paciente, o que se busca por meio do controle eficaz dos sintomas e da otimização da função pulmonar. Para alcançar esse resultado, é fundamental a associação entre o uso de medicamentos e a implementação de

estratégias educativas, além do controle rigoroso dos fatores desencadeantes das crises asmáticas.

De acordo com o Ministério da Saúde, o tratamento da asma deve ser conduzido de forma integrada, combinando abordagem medicamentosa com ações voltadas à educação em saúde e à modificação do ambiente e dos hábitos que possam agravar a condição. Dessa maneira, essa abordagem multifatorial contribui para a redução da morbidade e para a melhoria do bem-estar dos pacientes (BRASIL, 2023).

A abordagem do tratamento da asma vai além da simples administração de medicamentos, envolvendo uma visão holística do paciente e seu ambiente. Logo, compreender os fatores que agravam a doença, como a exposição a contaminantes biológicos, é essencial para o sucesso do tratamento.

Em continuidade, sabe-se que a exposição ao tabagismo passivo, em qualquer faixa etária, está associada a um aumento significativo no risco de exacerbações asmáticas e na dificuldade de controle clínico da doença. O hábito de fumar, por sua vez, não apenas intensifica a gravidade da asma, como também acelera a perda da função pulmonar, compromete a eficácia do tratamento com corticosteroides inalatórios (CI) e contribui para um pior desfecho terapêutico (PIZZICHINI, 2020).

Ademais, evidências indicam que indivíduos asmáticos tabagistas apresentam maior propensão a hospitalizações e episódios exacerbativos graves, o que reforça a importância de medidas educativas e políticas públicas voltadas à cessação do tabagismo como parte essencial da abordagem integrada da asma (PIZZICHINI, 2020).

Nesse contexto, entende-se que a exposição a substâncias como o LPS, presente em ambientes internos, surge como um fator relevante

para a exacerbação das crises asmáticas. Portanto, a adaptação do ambiente e a modificação dos hábitos, aliadas a estratégias terapêuticas adequadas, desempenham papel fundamental no controle da doença e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

A inflamação nas vias aéreas dos pacientes asmáticos é mediada por uma série de células e moléculas que interagem de maneira dinâmica e complexa. As células T helper 2 (Th2) são fundamentais no desenvolvimento da asma alérgica, uma das formas mais comuns da doença. A ativação das células Th2 leva à produção de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que não só incentivam a produção de muco pelas células epiteliais, mas também recrutam e ativam os eosinófilos. Assim, esses eosinófilos liberam substâncias tóxicas que danificam as vias aéreas e pioram a inflamação, contribuindo para os sintomas típicos da asma, como a tosse persistente e a dificuldade respiratória (KIM *et al.*, 2013).

Dessa maneira, é possível observar que essa resposta inflamatória eosinofílica é particularmente prevalente em indivíduos com asma leve a moderada, sendo a mais suscetível à resposta terapêutica com corticosteroides inalatórios, os quais atuam de forma eficaz no controle da inflamação Th2-mediada (KIM *et al.*, 2013).

No entanto, a asma grave, caracterizada por uma inflamação neutrofílica, apresenta um padrão imunológico diferente e mais resistente ao tratamento com corticosteroides. Nesse subtipo da doença, as células Th1 e Th17 desempenham papel central, com a produção de IFN- γ e IL-17, citocinas que promovem a inflamação via ativação de neutrófilos. Assim, esses neutrófilos liberam mediadores inflamatórios que perpetuam o ciclo inflamatório nas vias aéreas, tornando a asma mais difícil de controlar (KIM *et al.*, 2013).

Nesse viés, esse perfil neutrofílico também está relacionado a uma maior resistência aos corticosteroides, o que representa um grande desafio para os tratamentos convencionais. Em razão disso, novas estratégias terapêuticas para a asma grave estão sendo investigadas, incluindo abordagens que visam bloquear as vias inflamatórias mediadas por Th1 e Th17, com o objetivo de reduzir a resistência ao tratamento (KIM *et al.*, 2013).

Além das diferenças nos perfis inflamatórios, a exposição a contaminantes biológicos, como o LPS presente em bactérias gram-negativas, tem ganhado destaque como fator exacerbador das crises asmáticas. O LPS, ao ser detectado pelo sistema imunológico, pode desencadear uma resposta inflamatória aguda nas vias aéreas, contribuindo para o agravamento dos sintomas da asma. Estudos recentes têm sugerido que a exposição doméstica a contaminantes biológicos como o LPS pode ser um fator de risco significativo para o aumento da prevalência de asma, especialmente em ambientes urbanos com alta concentração de poluentes biológicos (KIM *et al.*, 2010).

A relação entre a imunopatogênese da asma e a exposição a contaminantes biológicos destaca a importância de estratégias de manejo ambiental, como a redução da exposição ao LPS e à poeira doméstica. Sendo assim, isso pode ser especialmente relevante em áreas urbanas, onde os indivíduos vivem em ambientes fechados e isolados, como apartamentos, que facilitam a acumulação de alérgenos e outros contaminantes (KIM *et al.*, 2013).

Ademais, tais condições aumentam o risco de exacerbação das crises asmáticas e podem explicar, em parte, o aumento da prevalência de asma nas últimas décadas em países desenvolvidos. Dessa maneira, estratégias para melhorar a ventilação doméstica e reduzir a exposição a

alérgenos são, portanto, componentes importantes na abordagem terapêutica da asma, além do tratamento farmacológico. Por fim, as futuras abordagens terapêuticas podem incluir tratamentos específicos direcionados aos mecanismos imunológicos subjacentes à asma grave, como inibidores das citocinas IFN- γ e IL-17, ou terapias que modifiquem a resposta imunológica neutrofílica (KIM *et al.*, 2013).

Em conclusão, esses tratamentos visam não apenas controlar os sintomas, mas reduzir a resistência aos corticosteroides, proporcionando alternativas para pacientes com formas mais graves da doença, que não respondem bem às terapias convencionais. Logo, constata-se que o entendimento mais profundo da imunopatogênese e dos fatores desencadeantes da asma será crucial para o desenvolvimento de terapias personalizadas, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes asmáticos.

Diante dos achados apresentados, observa-se que a compreensão da asma enquanto doença inflamatória crônica das vias aéreas demanda uma análise aprofundada de seus mecanismos imunopatológicos e dos fatores ambientais que a influenciam. A distinção entre os perfis inflamatórios eosinofílico e neutrofílico não apenas esclarece a variabilidade clínica observada entre os pacientes, como também orienta escolhas terapêuticas mais eficazes, especialmente nos casos graves e de difícil controle.

Desse modo, a identificação do papel dos contaminantes biológicos, em especial do LPS, como agentes desencadeadores ou agravantes da inflamação reforça a necessidade de estratégias de manejo que incluam tanto a modulação imunológica quanto a intervenção ambiental. Assim, os dados analisados corroboram a relevância de abordagens integradas no tratamento da asma, que considerem não apenas a farmacoterapia, mas também aspectos educacionais, comportamentais e ambientais para o efetivo

controle da doença e a promoção de qualidade de vida aos pacientes.

CONCLUSÃO

Diante da análise realizada, observa-se que a asma constitui uma entidade clínica multifacetada, cuja complexidade é evidenciada por sua base imunológica diversa e pelos múltiplos fatores ambientais que influenciam sua manifestação e evolução. Logo, a compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes, notadamente os distintos perfis inflamatórios mediados por células Th2, Th1 e Th17, permite não apenas a classificação fenotípica da doença, mas também subsidia a formulação de estratégias terapêuticas mais adequadas à sua heterogeneidade.

Além dos aspectos imunológicos, o reconhecimento do impacto de contaminantes biológicos, como o lipopolissacarídeo (LPS), reforça a necessidade de uma abordagem clínica

ampliada, que considere o ambiente como componente relevante no desencadeamento e agravamento das crises asmáticas. Desse modo, a interface entre imunidade, exposição ambiental e resposta terapêutica evidencia a urgência de intervenções integradas, que combinem manejo farmacológico eficaz com ações educativas e preventivas voltadas à modificação dos fatores de risco.

Em suma, o avanço no entendimento da imunopatogênese da asma representa um passo fundamental para o desenvolvimento de terapias direcionadas e individualizadas, especialmente nos casos refratários às condutas convencionais. Portanto, tal perspectiva aponta para a valorização de um cuidado mais preciso, centrado no paciente, capaz de promover não apenas o controle clínico da doença, mas também melhorias significativas em sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Asma. Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/asma>. Acesso em: 02 abr. 2025.

CAMPOS, H.S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. *Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária*, v. 15, p. 47, 2007.

KIM, Y.M. *et al.*. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the th2 hypothesis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, v. 5, p. 189, 2013. doi: 10.4168/aair.2013.5.4.189.

KIM, Y.S. *et al.* Papéis distintos da sinalização mediada pelos receptores 1 e 2 do fator de crescimento endotelial vascular na preparação de células T e na polarização de Th17 para alérgenos contendo lipopolissacarídeos no pulmão. *Journal of Immunology*, v. 185, p. 5648, 2010. doi: 10.4049/jimmunol.1001713.

PIZZICHINI, M.M.M. *et al.* 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 46, e20190307, 2020. doi: 10.1590/1806-3713/e20190307.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Asthma. World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Acesso em: 01 abr. 2025.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 2

APLICAÇÕES DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES E NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

SARAH GABRIELA DA SILVEIRA PORTO¹
DANILO ANDERSON BISERRA¹
EDUARDO NASCIMENTO COSTA¹
KARLA MARIA NÓBREGA LIMA¹
FABRICIO SOARES DE MORAES¹
ANA CAROLINA PAIVA DA SILVA¹
IRIS MARTA DE OLIVEIRA BISPO¹
LUKAS SILVA BRAGA¹
SUEMILLY TAYNA BATISTA¹
ALLYCIA DE FREITAS QUINTANS¹
LÊDA MARIA MARINHO SANTOS DE FIGUEIREDO²
DANIELLE ROCHA SILVA²
MIRIAN VIEIRA DOS SANTOS²
ANTONIO CARLOS VITAL JÚNIOR²

1. Graduando(a) - Farmácia da Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG).

2. Professor(a) - Farmácia da Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG).

Palavras-chave

Células CAR-T; Anticorpos Monoclonais; Imunomoduladores.

DOI: 10.59290/9212950045

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A imunoterapia representa uma das maiores inovações da medicina moderna, utilizando o próprio sistema imunológico para combater doenças complexas, como câncer e infecções graves. Essa abordagem busca ativar, modular ou reprogramar componentes do sistema imune para reconhecer e eliminar células anormais ou patógenos. Diante da crescente incidência de cânceres hematológicos e infecções virais severas, como a Covid-19 e o HIV, surge a necessidade de explorar terapias mais específicas, menos tóxicas e com maior potencial terapêutico, como as imunoterapias (PATEL *et al.*, 2024).

Nas últimas décadas, a imunoterapia passou a ocupar papel de destaque no tratamento de doenças complexas, especialmente cânceres e infecções. Com a evolução das pesquisas, surgiram técnicas avançadas, como os anticorpos monoclonais, os inibidores de *checkpoint* imunológico e as terapias celulares. Essas estratégias têm demonstrado eficácia clínica significativa, contribuindo para remissões duradouras, controle da progressão tumoral e modulação de respostas inflamatórias exacerbadas, colocando a imunoterapia como uma alternativa promissora frente às limitações dos tratamentos convencionais (ZUQUI *et al.*, 2023; ARRUDA *et al.*, 2025).

No campo das infecções, estudos recentes têm demonstrado a eficácia de imunomoduladores, como o tocilizumabe na Covid-19, e estratégias experimentais no HIV, como a aplicação de células dendríticas pulsadas com antígenos virais. Esses avanços evidenciam que a imunoterapia não é restrita ao câncer, mas também desempenha um papel promissor no tratamento de infecções que desafiam as abordagens tradicionais. A combinação de eficácia clínica e menor toxicidade tem impulsionado seu uso e

interesse em diversas áreas da medicina (WEI *et al.*, 2021; TIYO, 2023).

Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo analisar o uso da imunoterapia no tratamento de infecções e cânceres hematológicos, destacando seus mecanismos de ação, principais tipos, resultados clínicos e limitações. Este estudo objetivou-se descrever a aplicabilidade e discutir os benefícios, desafios e perspectivas futuras dessa abordagem terapêutica da imunoterapia no tratamento de infecções e de neoplasias hematológicas, especialmente em contextos em que as terapias convencionais apresentam eficácia limitada ou toxicidade elevada.

MÉTODO

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, quali-quantitativa, de natureza descritiva e básica, com foco na aplicação da imunoterapia em infecções e cânceres hematológicos. As buscas foram realizadas nas bases de dados como PubMed, SciELO, ScienceDirect e Scopus. Utilizando os descritores em ciências da saúde: imunoterapia, infecções virais, câncer hematológico, anticorpos monoclonais, células CAR-T, tocilizumabe e vacinas terapêuticas, combinados por operadores booleanos (AND, OR).

Foram incluídos 14 artigos publicados entre 2019 e 2025, redigidos em inglês ou português, que abordaram a aplicação clínica da imunoterapia em neoplasias hematológicas e infecções. Foram excluídos artigos sem acesso ao texto completo ou que não abordaram diretamente a temática proposta. A seleção dos estudos seguiu critérios de relevância e rigor metodológico e os dados foram analisados de forma descritiva e interpretativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A imunoterapia é uma estratégia terapêutica que visa ativar ou modular o sistema imunológico para combater doenças. Ao contrário das terapias tradicionais, que atuam diretamente sobre o agente causador ou sobre as células doentes, a imunoterapia promove uma resposta imunológica eficaz e direcionada. Sua ação pode ser estimuladora ou supressora, dependendo da condição tratada, sendo amplamente explorada em doenças oncológicas, infecciosas e autoimunes. O objetivo é restaurar, aprimorar ou reprogramar a capacidade de defesa natural do organismo (PATEL *et al.*, 2024).

A imunoterapia representa um avanço significativo no tratamento tanto de infecções quanto de neoplasias hematológicas. As terapias imunológicas vêm se consolidando como alternativas eficazes e mais seguras em relação às abordagens convencionais, especialmente em casos refratários à quimioterapia ou com resposta insatisfatória ao tratamento antimicrobiano como demonstrado no **Quadro 2.1**. Entre os recursos mais promissores, destacam-se os anticorpos monoclonais, as células CAR-T e os imunomoduladores, com resultados clínicos expressivos e crescente utilização nos protocolos terapêuticos (ZAHAVI & WEINER, 2020; SHIRAVAND *et al.*, 2022).

Quadro 2.1 Aplicações da imunoterapia no tratamento de infecções e neoplasias hematológicas

Modalidade terapêutica	Indicação clínica	Fármaco/ estratégia	Mecanismo de ação	Benefícios clínicos	Limitações	Referência
Células CAR-T	Leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma	Tisagenlecleucel	Células T geneticamente modificadas para reconhecer o antígeno CD19 em células tumorais	Remissão completa em > 80% dos casos refratários; respostas duradouras	Alto custo; síndrome de liberação de citocinas (SRC); neurotoxicidade	Cappell & Kochenderfer (2023)
Anticorpos monoclonais	Linfoma não-Hodgkin, LLC	Rituximabe	Liga-se ao CD20 promovendo lise de células B malignas via CDC e CCDA	Aumento da sobrevivência global; melhor qualidade de vida	Reações infusionais; risco de infecções oportunistas	Serpa (2022) e Luo <i>et al.</i> (2021)
Imunomoduladores	Covid-19 grave	Tocilizumabe	Bloqueia o receptor da IL-6, reduzindo a tempestade de citocinas	Redução de mortalidade e necessidade de internação em UTI	Imunossupressão secundária	Ngraham <i>et al.</i> (2020) e Hertanto <i>et al.</i> (2021)
Vacinas terapêuticas	HIV (em estudo)	Vacinas aDC1 com peptídeos do HIV	Estimulam a resposta de linfócitos T CD8+ específicos contra o HIV	Ativação imune específica contra o vírus; estratégia promissora	Ainda em estudo; baixa produção de IFN-γ; eficácia limitada isoladamente	Tiyo (2023)

O **Quadro 2.1** evidencia que, no contexto das neoplasias hematológicas, as células CAR-T representam atualmente a modalidade mais eficaz para casos refratários, sobretudo na leucemia linfoblástica aguda e nos linfomas agressivos. Sua ação específica, mediada pelo reco-

nhecimento do antígeno CD19, possibilita remissões duradouras mesmo após falhas em múltiplas linhas terapêuticas (CAPPELL & KOCHENDERFER, 2023). Recentemente, estudos como o de Strati *et al.* (2023) e Swan *et al.* (2024) reforçaram a eficácia das células CAR-T em cenários mais amplos, incluindo

leucemia mieloide aguda e mieloma múltiplo, destacando taxas de resposta global superiores a 70%, embora os desafios relacionados ao custo elevado, toxicidades como síndrome de liberação de citocinas (SRC) e neurotoxicidade permaneçam limitantes para sua ampla utilização.

A terapia com células CAR-T tem se destacado no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) e do linfoma de células B. Essa técnica consiste na coleta das células T do próprio paciente, sua modificação genética para expressar receptores específicos contra antígenos tumorais (como o CD19) e sua reinfusão no organismo. Estudos clínicos demonstram taxas de remissão superiores a 80% em pacientes refratários, além de respostas duradouras e aumento na sobrevida global (CAPPELL & KOCHENDERFER, 2023). Outra forma relevante de imunoterapia nas doenças hematológicas é o uso de anticorpos monoclonais, como o rituximabe, que atua contra o antígeno CD20 presente em células B malignas. Sua introdução no tratamento de linfomas não-Hodgkin e leucemias crônicas trouxe melhorias significativas na resposta ao tratamento, na duração da remissão e na qualidade de vida dos pacientes (LUO *et al.*, 2021).

Os anticorpos monoclonais, como o rituximabe, têm papel fundamental no tratamento de linfomas B e leucemias crônicas. Aprovado em 1997, esse anticorpo anti-CD20 promove a destruição seletiva das células B por mecanismos como CDC e CCDA. Em leucemias, sua combinação com fludarabina e ciclofosfamida (FCR) mostrou taxas de resposta global de até 95%. O rituximabe é amplamente utilizado em neoplasias hematológicas, mas pode causar efeitos adversos como reações infusionais, infecções oportunistas e complicações pulmonares. O regime FCR, embora eficaz, pode ser

mais tóxico em idosos, exigindo acompanhamento multiprofissional (SERPA, 2022).

A imunoterapia também tem mostrado eficácia no controle de infecções graves, especialmente aquelas em que a resposta imune desregulada contribui para a gravidade do quadro clínico. Um exemplo notável é a Covid-19, onde o uso do imunomodulador tocilizumabe, que bloqueia o receptor da interleucina-6 (IL-6), tem sido eficaz na contenção da “tempestade de citocinas”. Esse efeito contribui para a redução da mortalidade e da necessidade de internação em unidades de terapia intensiva (NGRAHAM *et al.*, 2020; HERTANTO *et al.*, 2021).

As vacinas terapêuticas contra o HIV representam uma abordagem complementar promissora à terapia antirretroviral convencional, com o objetivo de estimular uma resposta imune celular mais eficiente e duradoura. Dentre as estratégias investigadas, destacam-se as vacinas baseadas em células dendríticas ativadas do tipo 1 (aDC1), capazes de apresentar antígenos virais de forma eficaz e induzir a ativação de linfócitos T CD8+, cruciais no controle da replicação viral. Tais vacinas são elaboradas a partir da diferenciação de monócitos autólogos, que, após maturação *in vitro*, são pulsados com peptídeos derivados do HIV. Estudos recentes demonstraram que o uso de nanopartículas de sílica como carreadoras desses peptídeos permite sua internalização eficiente pelas DCs, sem prejuízo à viabilidade celular. No entanto, análises funcionais revelaram ausência de produção significativa de IFN- γ nos cocultivos com linfócitos autólogos, sugerindo que ajustes na formulação antigênica ainda são necessários para aumentar a eficácia dessa estratégia imunoterapêutica (TIYO, 2023).

A imunoterapia representa uma revolução terapêutica em doenças hematológicas e infecciosas, ao oferecer alternativas inovadoras às

abordagens tradicionais. As células CAR-T demonstram elevada eficácia em casos refratários de leucemia e linfomas, apesar das limitações associadas à toxicidade e ao custo (CAPPELL & KOCHENDERFER, 2023). Os anticorpos monoclonais, como o rituximabe, seguem como pilares no tratamento de linfomas B e LLC, com impacto positivo na sobrevida, mas exigem monitoramento por seus efeitos adversos (SERPA, 2022). Em infecções graves, como a Covid-19, o tocilizumabe mostrou eficácia na redução da inflamação sistêmica e da mortalidade (NGRAHAM *et al.*, 2020; HERTANTO *et al.*, 2021). Já as vacinas terapêuticas para o HIV, baseadas em células dendríticas, mostram-se promissoras, embora ainda em desenvolvimento (TIYO, 2023).

CONCLUSÃO

Conclui-se que, a imunoterapia representa uma revolução no tratamento de infecções e cânceres hematológicos, ao proporcionar respostas clínicas mais específicas, duradouras e com menor toxicidade. Terapias como as células CAR-T e os imunomoduladores vêm mudando o paradigma terapêutico, especialmente em casos refratários ou com opções limitadas. No entanto, seu uso ainda exige superação de desafios importantes, como os custos elevados, a necessidade de infraestrutura especializada e o gerenciamento de eventos adversos.

O fortalecimento da pesquisa clínica, aliado ao acesso equitativo e à capacitação das equipes de saúde, será fundamental para consolidar a imunoterapia como parte integrante das condutas terapêuticas modernas. Seu avanço contínuo representa não apenas uma alternativa, mas uma promessa concreta para o futuro da medicina personalizada e de precisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRUDA, L.B. *et al.* Imunoterapia com células T CAR: impactos no tratamento de neoplasias. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 2, p. 160, 2025. doi: 10.70164/jmbr.v2i1.449.
- CAPPELL, K.M. & KOCHENDERFER, J.N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 20, p. 359, 2023. doi: 10.1038/s41571-023-00754-1.
- HERTANTO, D.M. *et al.* Immunomodulation as a potent COVID-19 pharmacotherapy: past, present and future. *Journal of Inflammation Research*, v. 14, p. 3419, 2021. doi: 10.2147/JIR.S322831.
- INGRAHAM, N.E. *et al.* Immunomodulation in COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, p. 544, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5.
- LUO, C. *et al.* Efficacy and safety of new anti-CD20 monoclonal antibodies versus rituximab for induction therapy of CD20+ B-cell non-Hodgkin lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 11, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-82841-w.
- PATEL, P. *et al.* Immunotherapy. *StatPearls*, 21 apr. 2024.
- SERPA, G.S. Uso de anticorpos monoclonais para doenças onco-hematológicas: uma revisão de escopo [trabalho de conclusão de curso]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2022.
- SHIRAVAND, Y. *et al.* Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Current Oncology*, v. 29, p. 3044, 2022. doi: 10.3390/curroncol29050247.
- STRATI, P. *et al.* Chimeric antigen receptor T-Cell therapy for hematologic malignancies: a practical review. *JCO Oncology Practice*, v. 19, p. 706, 2023. doi: 10.1200/OP.22.00819.
- SWAN, D. *et al.* CAR-T cell therapy in multiple myeloma: current status and future challenges. *Blood Cancer Journal*, v. 14, 2024. doi: 10.1038/s41408-024-01191-8.
- TIYO, B.T. Nanopartículas como estratégia de delivery de antígenos de HIV para o pulso de células dendríticas derivadas de monócitos: potencial aplicação na imunoterapia anti-HIV [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2023.
- WEI, Q. *et al.* Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: asystematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 10, 2021. doi: 10.1186/s40249-021-00857-w.
- ZAHAVI, D. & WEINER, L. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Antibodies*, v. 9, p. 34, 2020. doi: 10.3390/antib9030034.
- ZUQUI, R. *et al.* Evolução do tratamento do câncer: terapias alvo e imunoterapia. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, p. 1292, 2023. doi: 10.51891/rease.v9i7.10696.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 3

ABORDAGENS MODERNAS NO MANEJO DA PNEUMONIA HOSPITALAR: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

EDUARDA TAKATSU¹
ANA BEATRIZ MESQUITA MARQUES DE ARAÚJO FARIA²
PATRÍCIA FRANÇA ALVES³
LUCAS PEREIRA BARRETO E SILVA⁴
LUCIANA APARECIDA DE OLIVEIRA GOUVEIA¹
ISABELA MARQUES VIEIRA⁵
CAROLLINA GABRIELLA DE MOURA RODRIGUES⁶
RAQUEL CRISTINA CAVALCANTI DANTAS⁶
LARISSA DE OLIVEIRA GOULART²
GUSTAVO MACHADO COSTA¹
KÁSSIA CRISTINA AMARAL²
GABRIEL VITOR DOS SANTOS COELHO⁷
GIOVANA FERREIRA DE PAULA SILVA²
ISABELLA PASSOS ALMEIDA¹
JOÃO NETO MARQUES BORGES²

1. Graduado(a) – Médico(a) pela Universidade de Rio Verde (UniRV), Goiás.
2. Discente – Medicina pela Universidade de Rio Verde (UniRV), Goiás.
3. Discente – Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT), Mato Grosso.
4. Discente – Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA), Goiás.
5. Discente - Medicina pela Universidade de Uberaba (UNIUBE), Minas Gerais.
6. Discente – Medicina pela Faculdade de Medicina de Uberlândia (FAMEU), Minas Gerais.
7. Discente – Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Mato Grosso.

Palavras-chave

Pneumonia; Diagnóstico; Tratamento.

DOI: 10.59290/7002261720

INTRODUÇÃO

As pneumonias são doenças inflamatórias agudas de origem infecciosa que afetam os espaços aéreos pulmonares, podendo ser causadas por vírus, bactérias ou fungos. A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) refere-se às infecções que surgem fora do ambiente hospitalar ou de unidades de atenção à saúde, bem como às que se manifestam até 48 horas após a admissão ao hospital (CORRÊA *et al.*, 2009).

Por outro lado, pacientes que apresentam pneumonia após internação em unidades de pronto atendimento por dois ou mais dias nos últimos 90 dias, provenientes de instituições como asilos ou casas de saúde, ou que receberam tratamentos como antibióticos intravenosos, quimioterapia ou cuidados com escaras nos 30 dias anteriores, são mais apropriadamente enquadrados na classificação de pneumonia adquirida no hospital (PAH). Além disso, essa definição inclui aqueles submetidos a tratamentos regulares em clínicas de diálise (CORRÊA *et al.*, 2009).

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é um subtipo de pneumonia adquirida no hospital, que acomete pacientes em uso de ventilação mecânica invasiva por meio de intubação endotraqueal ou traqueostomia. Desse modo, esta condição geralmente se desenvolve após 48 a 72 horas do início da ventilação mecânica, sendo considerada uma complicação frequente em unidades de terapia intensiva (UTI).

A PAVM ocorre devido à colonização do trato respiratório inferior por microrganismos, que podem ser introduzidos através do tubo endotraqueal ou por biofilmes formados nesses dispositivos. Assim, a presença de fatores como o comprometimento do sistema imunológico, a supressão dos reflexos protetores das vias aéreas e a exposição a microrganismos resistentes

no ambiente hospitalar contribuem para o risco de infecção (DALMORA *et al.*, 2013).

Além de ser uma das infecções nosocomiais mais comuns, a PAVM está associada a complicações graves, incluindo maior tempo de ventilação mecânica, prolongamento da internação na UTI, aumento dos custos hospitalares e impacto significativo na mortalidade. Logo, sua prevenção depende de medidas rigorosas de higiene, como a desinfecção adequada de mãos e equipamentos, e da aplicação de protocolos de manejo, como a interrupção da sedação e o desmame precoce da ventilação (DALMORA *et al.*, 2013).

A pneumonia apresenta sintomas característicos, que geralmente incluem secreção pulmonar acompanhada de tosse, febre elevada, calafrios intensos, dor no peito que se agrava ao tossir ou respirar profundamente, além de dificuldade para respirar. Contudo, entre os idosos, esses sinais podem surgir de maneira menos comum, muitas vezes se manifestando como alterações cognitivas ou um declínio geral no estado de saúde, o que pode dificultar a identificação precisa da doença (RIBEIRO *et al.*, 2023).

O tratamento da pneumonia, independentemente de sua etiologia, é conduzido com base na gravidade do quadro clínico, no tipo de infecção e nas condições individuais de cada paciente. Nesse sentido, a abordagem terapêutica costuma incluir o uso de antimicrobianos direcionados ao agente etiológico identificado, seguindo protocolos clínicos estabelecidos e considerando o perfil de resistência bacteriana local. Ademais, nos casos mais graves, torna-se imprescindível a adoção de medidas intensivas, como suporte ventilatório e monitoramento contínuo em ambiente hospitalar especializado.

Além disso, o manejo complementar desempenha um papel crucial no suporte à recuperação, englobando ações como a hidratação

adequada, o controle rigoroso da febre e, quando necessário, a suplementação de oxigênio. A implementação de cuidados integrados e coordenados contribui para a redução tanto das complicações associadas quanto da mortalidade relacionada à pneumonia. Dessa forma, uma abordagem terapêutica bem estruturada e baseada em evidências é essencial para otimizar os resultados clínicos e proporcionar uma recuperação mais eficiente ao paciente.

Portanto, este trabalho visa explorar as abordagens modernas no diagnóstico e tratamento da pneumonia hospitalar, a análise dos métodos atuais e a discussão das perspectivas futuras fornecerão uma visão abrangente e atualizada sobre este tema crucial na prática clínica hospitalar.

MÉTODO

Para garantir a abrangência e a qualidade deste estudo, foi realizada uma revisão de literatura utilizando as bases de dados SciELO, PubMed e BVS. Assim, foram selecionados artigos científicos publicados em inglês, espanhol e português que abordassem os avanços diagnósticos e terapêuticos na pneumonia hospitalar. Os critérios de inclusão priorizaram estudos com impacto significativo, originalidade e aplicabilidade prática, de modo a consolidar evidências confiáveis e relevantes para a área clínica.

Por outro lado, foram definidos critérios de exclusão para assegurar a objetividade da análise. Nesse sentido, foram desconsiderados artigos duplicados, publicações sem revisão por pares, estudos com metodologia insuficiente e aqueles que não apresentavam informações específicas sobre diagnóstico ou tratamento da pneumonia hospitalar. Esses critérios contribuíram para a consistência e o rigor na seleção das evidências.

Ao final do processo de revisão, foram incluídos 10 artigos científicos que atenderam integralmente aos critérios estabelecidos. Desta forma, a seleção resultou em uma base sólida de informações, permitindo a análise crítica dos avanços existentes e das lacunas ainda presentes na literatura sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as Diretrizes Brasileiras para Tratamento das Pneumonias (2007), a PAH é definida como aquela que surge após 48 horas da admissão hospitalar. Assim, observa-se que essa condição é tratada em unidades de internação, como enfermarias, sem associação direta com o uso de intubação endotraqueal ou ventilação mecânica.

Contudo, em casos graves ou de evolução desfavorável, os pacientes podem necessitar de transferência para a UTI para manejo especializado. Além disso, deve-se levar em consideração o tempo de incubação típico de cada microrganismo, uma vez que esse fator influencia diretamente no diagnóstico e na abordagem terapêutica.

Ainda segundo as diretrizes, a PAH é classificada em dois tipos, com base no intervalo de tempo entre a admissão hospitalar e o início dos sintomas. Assim, considera-se PAH precoce aquela que ocorre nos primeiros quatro dias de internação, enquanto a forma tardia refere-se àquela que se manifesta a partir do quinto dia de hospitalização. Desse modo, constata-se que essa divisão é fundamental devido às diferenças observadas em relação à etiologia, ao tratamento e ao prognóstico de cada uma das formas, exigindo, portanto, estratégias diferenciadas de manejo clínico.

É possível observar que o desenvolvimento da PAH ocorre, primeiramente, quando os patógenos conseguem alcançar o trato respiratório

inferior. Para que isso aconteça, eles precisam superar os diferentes mecanismos de defesa do sistema respiratório, os quais incluem barreiras mecânicas, como o reflexo glótico, o reflexo da tosse e o sistema de transporte mucociliar (ATS & IDSA, 2005).

Além disso, esses patógenos devem sobreviver às defesas humorais, compostas por anticorpos e pelo sistema complemento. Ainda assim, é necessário que ultrapassem as barreiras celulares, que envolvem leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos. Portanto, a capacidade de os patógenos superarem essas barreiras é fundamental para o surgimento da infecção (ATS & IDSA, 2005).

Ademais, é importante considerar que diversas fontes no ambiente hospitalar contribuem para a disseminação de microrganismos causadores de PAH. Por esse motivo, dispositivos e equipamentos utilizados no hospital, como sondas, tubos e fômites, também representam riscos significativos. Além disso, outros elementos como ar e água, podem atuar como veículos de transmissão. Dessa maneira, fica evidente a necessidade de medidas rigorosas de controle de infecção nos hospitais, as quais são indispensáveis para prevenir o desenvolvimento da PAH (ATS & IDSA).

A PAH e a PAVM são complicações frequentes em pacientes hospitalizados, especialmente em UTIs. Nesses ambientes, a PAVM representa a maior parte dos casos de pneumonia hospitalar, ocorrendo em cerca de 10 a 25% dos pacientes que necessitam de ventilação mecânica (BRASIL, 2007).

As pneumonias configuram-se como uma questão crítica de saúde pública, posicionando-se como a principal causa de mortalidade entre as doenças infecciosas e ocupando o terceiro lugar entre as causas gerais de óbito. Apesar dos avanços terapêuticos, como o desenvolvimento de antibióticos mais eficazes, e das iniciativas

preventivas, incluindo a introdução de vacinas, o impacto global da doença permanece significativo, destacando a necessidade de medidas contínuas para seu controle e manejo (JAIN *et al.*, 2023).

Nos pacientes analisados, os sintomas predominantes da pneumonia incluem tosse com produção de secreção e febre alta, frequentemente acompanhada por calafrios e desconforto torácico acentuado durante a respiração ou a tosse. No entanto, observou-se que os pacientes idosos apresentaram um quadro diferenciado, com confusão mental e deterioração geral das condições físicas como sinais principais, o que reforça os desafios diagnósticos nessa faixa etária (RIBEIRO *et al.*, 2023).

O diagnóstico da pneumonia nosocomial baseia-se na combinação de critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. Desse modo, entre os critérios clínicos mais utilizados estão febre persistente, secreções respiratórias purulentas e piora da função respiratória. Do ponto de vista radiológico, novos infiltrados pulmonares identificados na radiografia ou tomografia de tórax reforçam a suspeita diagnóstica. Além disso, exames microbiológicos, como culturas de secreções traqueais e hemoculturas, desempenham um papel crucial na identificação do agente etiológico (MASRI *et al.*, 2024).

Os fatores de risco para a PAH podem ser categorizados em modificáveis e não modificáveis. Nesse contexto, os fatores não modificáveis incluem características como idade, escore de gravidade, presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças neurológicas, traumas e cirurgias prévias.

Por outro lado, é possível intervir nos fatores modificáveis por meio de ações relativamente simples, como lavagem e desinfecção adequadas das mãos, implementação de protocolos direcionados à redução de prescrições inadequadas de antimicrobianos e realização de

vigilância microbiológica. Além disso, é fundamental fornecer informações regulares aos profissionais de saúde sobre a prevalência e a resistência da microbiota (BRASIL, 2007).

Ademais, a administração hospitalar deve garantir a alocação de pessoal suficiente para manter uma proporção adequada entre enfermeiros e pacientes, especialmente nas unidades de terapia intensiva. Assim, a adoção de iniciativas adicionais, como a aplicação de protocolos de sedação e desmame ventilatório, bem como a remoção precoce de dispositivos invasivos, pode contribuir de forma significativa para a diminuição da prevalência de infecções nosocomiais. Logo, como exemplificado nas Diretrizes Brasileiras, essas medidas reforçam a importância de estratégias proativas no controle de infecções hospitalares.

Em continuidade, observa-se que a gravidade da apresentação clínica inicial é o fator predominante na definição do esquema terapêutico da pneumonia, sendo decisiva para determinar o local de tratamento, seja ele ambulatorial, hospitalar ou em unidade de terapia intensiva. Além disso, outros fatores influenciam essa decisão, como a presença de comorbidades que podem agravar o quadro clínico e a identificação de condições de risco específicas associadas a patógenos particulares, que demandam ajustes na abordagem terapêutica (VILELA *et al.*, 2024).

O tratamento da pneumonia nosocomial (PN) tem evoluído com a introdução de novos antibióticos e estratégias terapêuticas para melhorar os resultados. O foco atual é reduzir a exposição prolongada aos antibióticos. Assim, estudos como o REGARD-VAP demonstraram que cursos curtos de antibióticos (3-5 dias) são tão eficazes quanto tratamentos mais longos em termos de mortalidade e recorrência de infec-

ção, com base na resposta clínica, como resolução da febre e estabilidade hemodinâmica (MASRI *et al.*, 2024).

Além disso, novos antibióticos, como imipenem-cilastatina-relebactam, mostram eficácia contra patógenos resistentes, como o KPC, oferecendo alternativas às polimixinas, que possuem limitações e toxicidade. Logo, a otimização da farmacocinética, com infusões contínuas de antibióticos, busca manter níveis terapêuticos estáveis e aumentar a eficácia contra organismos multirresistentes. Embora estudos não tenham mostrado melhorias significativas em mortalidade com essa abordagem, ela continua sendo uma estratégia importante (MASRI *et al.*, 2024).

O tratamento de patógenos altamente resistentes, como *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB), pode incluir combinações de ampicilina-sulbactam, minociclina, tigeciclina e meropenem com infusão prolongada. Desse modo, essas estratégias visam uma abordagem personalizada, com a duração do tratamento ajustada conforme a resposta clínica e as características dos patógenos, minimizando efeitos colaterais e melhorando a eficácia terapêutica (MASRI *et al.*, 2024).

A PN continua sendo um desafio crítico em ambientes hospitalares, sobretudo em UTI, devido à sua complexidade clínica e aos altos índices de morbidade e mortalidade. A prevenção é uma estratégia fundamental, com medidas simples, como cuidados orais diários e protocolos rigorosos de controle de infecção, mostrando-se altamente eficazes para reduzir sua incidência.

Além disso, avanços no tratamento, incluindo o uso de novos antibióticos e a individualização da terapêutica com base na gravidade clínica e nos patógenos envolvidos, têm apresentado resultados promissores. O manejo adequado de fatores de risco e a aplicação criteriosa

de evidências científicas são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e reduzir os impactos econômicos associados à PN. Portanto, a conjugação de abordagens preventivas e terapêuticas personalizadas representa o melhor caminho para enfrentar esse problema de saúde pública.

CONCLUSÃO

A pneumonia hospitalar continua sendo uma questão de alta relevância para a saúde pública, especialmente em ambientes críticos, como unidades de terapia intensiva, devido à sua alta morbidade e mortalidade. Dessa maneira, as abordagens modernas têm revolucionado o manejo dessa condição, integrando avanços em diagnóstico e tratamento.

Assim, constata-se que o uso combinado de critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos tem garantido diagnósticos mais rápidos e precisos, possibilitando intervenções terapêuticas mais eficazes. No campo do tratamento, a introdução de novos antibióticos, como imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol, trouxe alternativas eficientes contra patógenos multirresistentes, reduzindo a dependência de regimes mais tóxicos.

Ademais, outro avanço significativo é a adoção de estratégias que minimizem a exposição prolongada aos antibióticos, como cursos curtos ajustados à resposta clínica, que demonstram eficácia equivalente a tratamentos mais longos, ao mesmo tempo em que reduzem efeitos adversos. Logo, medidas como a otimização da farmacocinética e os ajustes de dose também têm melhorado os resultados terapêuticos em cenários específicos.

Apesar das inovações terapêuticas, a prevenção continua sendo um pilar essencial no controle da pneumonia hospitalar. Nessa linha de raciocínio, medidas rigorosas de controle de infecção, como higiene oral diária, protocolos de sedação e a remoção precoce de dispositivos invasivos, são indispensáveis para reduzir a incidência de infecções nosocomiais.

Em suma, as abordagens atuais enfatizam a personalização do tratamento e o uso racional de antibióticos, trazendo benefícios tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde como um todo. Por fim, essas estratégias refletem um progresso significativo na forma de lidar com essa condição desafiadora, mas ainda há espaço para melhorar a prevenção e o manejo integrado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, S.M. *et al.* Pneumonia nosocomial: importância do microambiente oral. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 11, p. 1116, 2009. doi: 10.1590/S1806-37132009001100010.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY - ATS & INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA - IDSA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 171, p. 388, 2005. doi: 10.1164/rccm.200405-644ST.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica - 2007. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, s1, 2007. doi: 10.1590/S1806-37132007000400002.
- CORRÊA, R. A. *et al.* Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes - 2009. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 35, p. 574, 2009. doi: 10.1590/S1806-37132009000600009.
- DALMORA, C.H. *et al.* Definindo pneumonia associada à ventilação mecânica: um conceito em (des)construção. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 25, p. 81, 2013. doi: 10.1590/S0103-507X2013000200003.
- JAIN, V. *et al.* Pneumonia pathology. *StatPearls*, 31 jul. 2023.
- MASRI, I.H. *et al.* Melhorando os resultados na pneumonia nosocomial: evidências recentes e mais desafios. *Pathogens*, v. 13, p. 495, 2024. doi: 10.3390/pathogens13060495.
- RIBEIRO, J.H.S. *et al.* Manifestações clínicas das pneumonias e o risco para a saúde do idoso. *Research, Society and Development*, v. 12, e25212139659, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i1.39659.
- VILELA, M.L.M. *et al.* Diagnóstico e tratamento da pneumonia: uma revisão de literatura. *Periódicos Brasil: Pesquisa Científica*, v. 5, p. 1178, 2024. doi: 10.36557/pbpc.v3i2.158.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 4

IMPACTOS IMUNOTÓXICOS DO GLIFOSATO: EVIDÊNCIAS SOBRE O RISCO DE LINFOMA NÃO HODGKIN EM HUMANOS

CECÍLIA BRENAG MASSANEIRO¹
VALQUIRIA DE PAULA FRANCO¹
BEATRIZ ESSENFELDER BORGES²

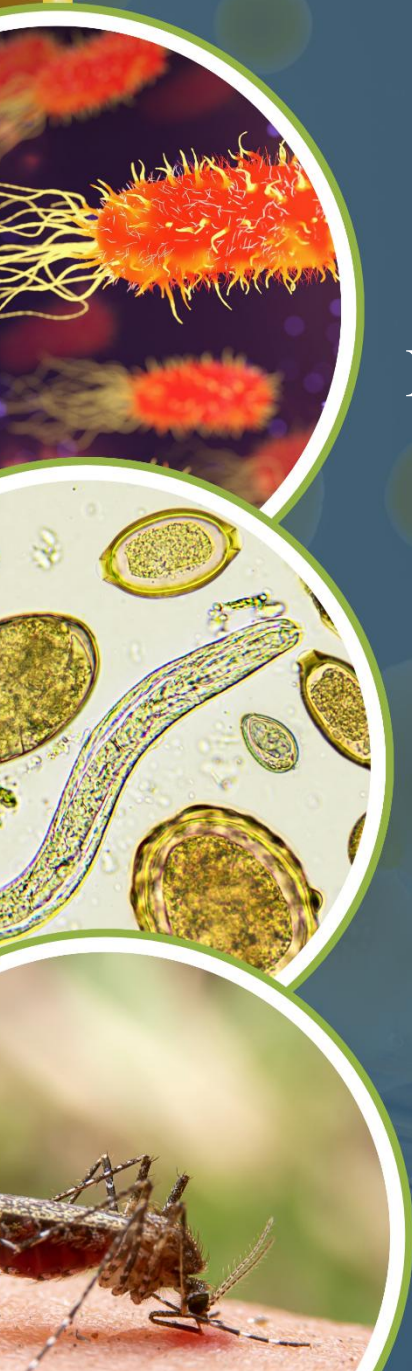
1. Discente - Farmácia do Centro Universitário Santa Cruz.

2. Docente - Doutora do Centro Universitário Santa Cruz.

Palavras-chave

Glifosato; Imunologia; Linfoma Não Hodgkin.

DOI: 10.59290/6994200955



INTRODUÇÃO

No Brasil, o setor agrícola é uma das principais bases econômicas. O glifosato representava 62% do uso de herbicidas no país entre 2009 e 2016, sendo especialmente voltado para a produção de soja. Em 2017, a substância representava 30% dos herbicidas mais utilizados no mundo inteiro (ROCHA, 2014). A quantidade de glifosato aplicada pelos agricultores aumentou aproximadamente 15 vezes, de 51 milhões de quilos, em 1995, para 747 milhões de quilos, em 2014 (TOLEDO, 2019).

A substância foi descoberta pelo químico suíço Henri Martin, da farmacêutica Cilag, em 1950, sendo inicialmente comercializada como produto para limpar metais pela empresa estadunidense Stauffer Chemical. Após 20 anos, o glifosato passou a ser utilizado em herbicidas produzidos pela Monsanto (CARLOS, 2019).

O uso generalizado do glifosato na agricultura e na silvicultura contribuiu para o desenvolvimento de inúmeras formulações comerciais de herbicidas organofosforados contendo esse composto (N-fosfometil glicina) em sua base. Herbicidas à base de N-fosfometil glicina são aplicados nas folhas de plantas daninhas bianuais, que são plantas que se desenvolvem em meio a plantações ou lavouras, prejudicando o desempenho das produções agrícolas.

O mecanismo de ação do glifosato consiste em interferir na biossíntese dos aminoácidos aromáticos essenciais fenilalanina, tirosina e triptofano, por meio da inibição da enzima 5-enolpiruvilshiquimato-3-fosfato sintetase, responsável pela biossíntese do corismato, um intermediário da síntese desses aminoácidos nas plantas (CREMLYN, 1991; WILLIAMS *et al.*, 2000).

Nas condições ambientais, o glifosato e seus sais, sólidos e cristalinos, possuem alta solubilidade em água, sendo, portanto, compostos que

podem afetar não apenas o solo, mas também ambientes aquáticos, por meio de processos como o escoamento superficial e a lixiviação agrícola (MYERS *et al.*, 2016).

Dessa forma, surgem inúmeros questionamentos: o que acontece com o nosso organismo quando há contato com o glifosato?

A classificação quanto à periculosidade ambiental é normatizada pela Portaria nº 84, de 15 de outubro de 1996, do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), em seu artigo terceiro, que estabelece a distribuição dos agrotóxicos em quatro classes:

- Classe I: Produto altamente perigoso.
- Classe II: Produto muito perigoso.
- Classe III: Produto perigoso.
- Classe IV: Produto pouco perigoso.

O mesmo artigo descreve os parâmetros nos quais se baseia essa classificação, como bioacumulação, persistência, transporte, toxicidade para diversos organismos e potencial mutagênico, teratogênico e carcinogênico (BRASIL, 1992). No Brasil, é o Ministério da Saúde que regula a classificação toxicológica para os agrotóxicos:

- Categoria 1: Extremamente tóxico (faixa vermelha).
- Categoria 2: Altamente tóxico (faixa vermelha).
- Categoria 3: Moderadamente tóxico (faixa amarela).
- Categoria 4: Pouco tóxico (faixa azul).
- Categoria 5: Improvável de causar dano agudo (faixa azul).

Esses produtos devem apresentar uma faixa colorida no rótulo indicando a classe a que pertencem (BRASIL, 1992). Após a reavaliação toxicológica instituída pela RDC nº 294/2019 da ANVISA, formulações mais recentes, como o Roundup Transorb R (480 g a.e./L), passaram a ser enquadradas na Categoria 5, faixa azul.

Apesar da baixa toxicidade aguda, a segurança quanto à exposição crônica continua em debate: em 2015, a IARC classificou o glifosato como “provavelmente carcinogênico para humanos”, conforme a RDC 441/2020 e listas técnicas atualizadas de 2024, que mantêm o produto nessa faixa.

Nas últimas décadas, vários pesquisadores investigaram extensivamente os efeitos nocivos do glifosato e dos GBHs (herbicidas à base de glifosato) em células humanas *in vitro*, utilizando diversas técnicas. Descobriu-se que o glifosato, quando usado como ingrediente ativo, pode causar danos significativos ao DNA em diferentes tipos de células humanas. Alguns estudos epidemiológicos constataram um aumento concomitante nas concentrações de exposição humana (MILLS *et al.*, 2017).

Esse uso crescente de glifosato levanta preocupações sobre possíveis efeitos adversos à saúde humana decorrentes da exposição crônica a baixas doses, e se os limites de exposição atuais são suficientemente protetores. Essas preocupações podem ser atribuídas, em parte, a diretrizes regulatórias conflitantes.

Em 2017, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) concluiu que o glifosato é “provavelmente cancerígeno para humanos” (IARC, 2017). Testes em animais e estudos *in vitro* demonstraram que a exposição ao glifosato ou a GBHs pode afetar tanto a função cerebral em adultos quanto em desenvolvimento, manifestando-se por aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação (COSTAS-FERREIRA *et al.*, 2022; LACROIX & KURRASCH, 2023).

Alguns estudos de caso-controle, de coorte e meta-análises, publicados nos últimos dez anos, exploraram a associação entre a exposição a ingredientes ativos de agrotóxicos específicos e o desenvolvimento de linfoma não Hodgkin (LNH) (SCHINASI & LEON, 2014).

O LNH é um tipo de câncer que tem origem nas células do sistema linfático e se espalha de maneira desorganizada. Existem mais de 20 tipos diferentes de linfoma não Hodgkin. O sistema linfático faz parte do sistema imunológico, responsável por ajudar o corpo a combater doenças. Como o tecido linfático é encontrado em todo o corpo, o linfoma pode começar em qualquer lugar. Pode ocorrer em crianças, adolescentes e adultos, sendo mais comum com o avançar da idade (INCA, 2022).

Por razões ainda desconhecidas, o número de casos duplicou nos últimos 25 anos, principalmente entre pessoas com mais de 60 anos. Entre os linfomas, é o tipo mais incidente na infância. Os homens são mais predispostos do que as mulheres (INCA, 2022).

Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é avaliar a influência do agrotóxico glifosato sobre o sistema imunológico e sua relação com o linfoma não Hodgkin.

MÉTODO

Este estudo foi conduzido como uma revisão integrativa, cujo objetivo é avaliar e sintetizar resultados de pesquisas publicadas, conforme orientado por Mendes *et al.* (2008). Para a realização da pesquisa, foi adotado o levantamento bibliográfico em seis etapas metodológicas, estabelecendo critérios rigorosos para inclusão e exclusão de artigos, definição de estratégias de busca e extração de dados dos artigos selecionados:

- Etapa 1 - escolha do tema: essa etapa envolveu a escolha do tema “O efeito do glifosato na imunidade humana”, definido após uma análise preliminar da literatura e leitura exploratória sobre o tópico.

- Etapa 2 - busca de artigos: foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scien-

ceDirect, SciELO e Google Acadêmico, utilizando descritores como "glifosato em humanos", "glifosato e imunidade" e seus equivalentes em inglês ("*glyphosate and humans*", "*glyphosate immunity*"). Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais, escritos em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra de forma gratuita, publicados entre 2014 e 2024, com foco em espécies humanas e animais, e que abordassem temas das áreas de ciências biológicas e da saúde diretamente associados ao tema proposto. Como critérios de exclusão, foram considerados: capítulos de livros, livros completos e artigos duplicados. Esse levantamento inicial resultou em 138 publicações: 122 no PubMed, 1 no ScienceDirect, 14 na SciELO e 9 no Google Acadêmico.

- Etapa 3 - seleção inicial por título: procedeu-se à leitura dos títulos dos artigos selecionados. Foram removidos 45 artigos que, a partir do título, não demonstraram relação com o tema proposto ou não atendiam aos critérios de inclusão, além de 12 artigos descartados por duplicidade. Ao final dessa etapa, 85 artigos foram selecionados por sua relevância potencial ao tema.

- Etapa 4 - seleção por resumo: a quarta etapa consistiu na leitura dos resumos dos 85 artigos previamente selecionados. Com base nos critérios de inclusão, 42 artigos foram considerados pertinentes para a próxima etapa, enquanto 43 foram descartados por não abordarem o foco imunológico ou por tratarem exclusivamente da toxicidade do glifosato.

- Etapa 5 - leitura integral e avaliação crítica: nessa etapa, foi realizada uma leitura integral dos 42 artigos remanescentes. Desses, 22 foram excluídos por não atenderem ao foco imunológico da revisão ou por explorarem ou-

tras temáticas não pertinentes aos critérios estabelecidos, não respondendo ao objetivo proposto.

- Etapa 6 - síntese final dos dados: a última etapa incluiu a leitura completa e detalhada dos 20 artigos selecionados, que se mostraram alinhados com o objetivo da pesquisa e atenderam a todos os critérios de inclusão previamente definidos.

Essa sequência metodológica garantiu a seleção criteriosa dos artigos mais relevantes para analisar o impacto do glifosato na imunidade humana, permitindo uma síntese confiável e adequada ao objetivo deste estudo, como mostrado na **Figura 4.1**.

RESULTADOS

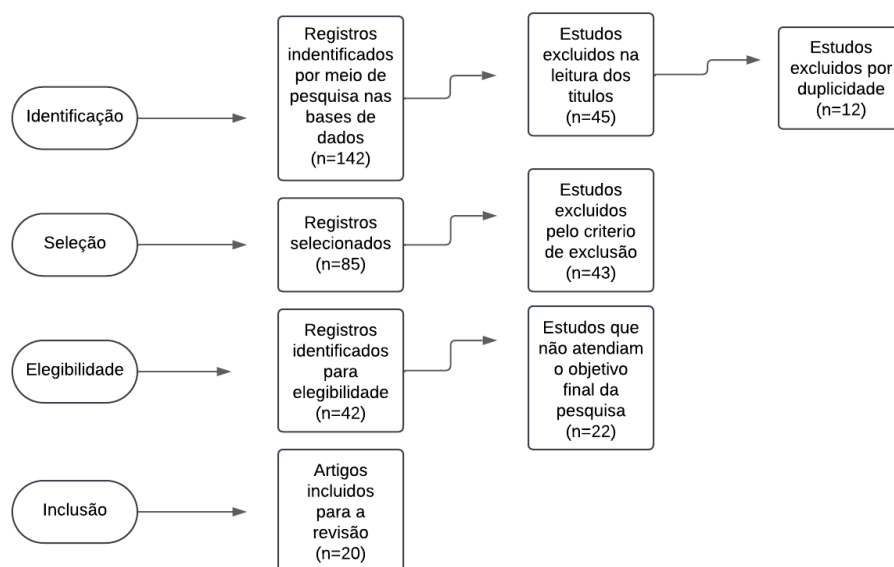
A partir dos artigos analisados, iniciou-se a revisão com o propósito de entender os danos do glifosato ao sistema imunológico humano, explorando suas consequências nos linfonodos e nas células principais do sistema imune.

Para auxiliar a discussão do trabalho, foi construído um quadro de categorização dos artigos selecionados (**Quadro 4.1**). O quadro contém a distribuição dos estudos de acordo com o ano de publicação, autor e desfecho, apresentando uma síntese das informações relacionadas ao objetivo deste trabalho.

DISCUSSÃO

A utilização intensiva do glifosato na agricultura brasileira, especialmente na produção de soja, evidencia uma crescente dependência desse herbicida. Entre 1995 e 2014, a quantidade aplicada no país aumentou de 51 para 747 milhões de quilos (TOLEDO, 2019), representando cerca de 62% do total de herbicidas utilizados entre 2009 e 2016 (ROCHA, 2014).

Figura 4.1 Fluxograma de seleção dos artigos



Quadro 4.1 Categorização dos artigos selecionados

Autor e ano	Desfecho
Myers <i>et al.</i> (2016)	Dados de incidência de LNH nos EUA entre populações humanas expostas ocupacionalmente ao glifosato.
Zhang <i>et al.</i> (2019)	Análise caso-controle realizada com grupos de alta exposição a herbicidas à base de glifosato (GBHs).
Weisenburger (2021)	Um novo mecanismo que relaciona a especificidade do glifosato ao LNH foi demonstrado: a regulação positiva da enzima mutadora do genoma de células B, induzida pela ativação da citidina desaminase.
Zoller <i>et al.</i> (2018)	Alimentos analisados quanto à presença de glifosato, com medições das quantidades e estimativas da exposição diária.
Nagy <i>et al.</i> (2019)	Estudo que investiga e compara o potencial citotóxico e genotóxico do ingrediente ativo glifosato e de GBHs em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs).
Makame <i>et al.</i> (2023)	Estudos citológicos com o objetivo de comparar os efeitos citotóxicos do glifosato puro com os de “adjuvantes” e “coformulantes” presentes em herbicidas à base de glifosato (GBHs).
Oliveira <i>et al.</i> (2023)	Análise dos receptores do sistema imunológico que podem ser ativados pelo uso de GBHs, com resultados sobre a interação química do ligante (glifosato) com diferentes aminoácidos de diversos receptores.
Strilbyska <i>et al.</i> (2020)	Estudo voltado para alterações mitocondriais induzidas pelo glifosato, com ênfase nas modificações da reatividade bioenergética mitocondrial.
Veiga <i>et al.</i> (2021)	Abordagem sobre a associação de agrotóxicos com o linfoma não Hodgkin, com destaque para o glifosato como substância relacionada.
Zhang <i>et al.</i> (2019)	Estudos com meta-análises de grupos expostos a compostos à base de glifosato e a correlação com o aumento do risco de LNH.
Peillex <i>et al.</i> (2020)	Estudo que aborda os efeitos do glifosato no sistema imunológico, indicando possíveis alterações na cascata do complemento, na função fagocítica e nas respostas linfocitárias em peixes.
Tarazona <i>et al.</i> (2017)	Revisão conduzida por instituições como IARC, OMS e União Europeia, abordando a toxicidade e a carcinogenicidade do glifosato.
Hao <i>et al.</i> (2019)	Estudos experimentais mostram que misturas contendo glifosato e seu ingrediente ativo isolado apresentam efeito inibitório significativo na proliferação celular.
Donato <i>et al.</i> (2020)	Estudo epidemiológico que investiga a associação entre a exposição ocupacional ao glifosato e o risco de desenvolvimento de LNH e mieloma múltiplo (MM).

Boccoline <i>et al.</i> (2010)	Comparações geográficas relacionadas às taxas de mortalidade atribuídas à exposição ao glifosato.
Melo <i>et al.</i> (2024)	Pesquisa que analisa a taxa de mortalidade e o perfil epidemiológico no Brasil, com base em dados do Sistema Único de Saúde (SUS), avaliando variáveis como internações e óbitos.
Costas-Ferreira <i>et al.</i> (2022)	Estudo que revisa os efeitos neurotóxicos do glifosato, destacando que a exposição pode induzir estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação em diversas espécies, incluindo humanos.
Rocha (2014)	Pesquisa com estimativas sobre a taxa de mortalidade no Brasil possivelmente associada ao uso de glifosato.
Cestonaro <i>et al.</i> (2022)	Distúrbios do sistema imunológico se destacam por sua íntima relação com múltiplos órgãos, incluindo os sistemas nervoso, endócrino e reprodutor.
Gomes <i>et al.</i> (2015)	Evidências indicam que o glifosato é capaz de provocar efeitos tóxicos sobre células-tronco adultas.

Essa escalada no uso levanta preocupações quanto aos impactos ambientais e, principalmente, à saúde humana, justificando a realização deste estudo.

Diversas pesquisas têm apontado a correlação entre a exposição ao glifosato e o desenvolvimento de LNH. Myers *et al.* (2016) relataram dados preocupantes de incidência de LNH entre trabalhadores expostos ocupacionalmente nos Estados Unidos, enquanto estudos como o de Zhang *et al.* (2019) reforçam essa associação por meio de uma meta-análise de grupos com alta exposição a herbicidas à base de glifosato (GBHs). Weisenburger (2021) apresentou um possível mecanismo biológico, evidenciando a regulação positiva da enzima mutadora de células B induzida pela ativação da citidina desaminase, o que fornece um elo molecular plausível entre o glifosato e o desenvolvimento de linfomas.

Além das evidências epidemiológicas, estudos laboratoriais revelam os potenciais efeitos citotóxicos e genotóxicos do glifosato. Nagy *et al.* (2019) e Makame *et al.* (2023) demonstraram danos significativos em células sanguíneas mononucleares humanas, comparando os efeitos do ingrediente ativo puro e suas formulações comerciais, incluindo adjuvantes e coformulantes. A pesquisa de Hao *et al.* (2019) também revelou efeitos inibitórios na proliferação celular em linhagens de fígado, pulmão e nervo

humano. Gomes *et al.* (2015) complementam essa linha ao evidenciar a toxicidade do glifosato em células-tronco adultas derivadas do tecido adiposo.

No campo da imunotoxicidade, Peillex *et al.* (2020) destacaram alterações na cascata do complemento, na função fagocítica e nas respostas linfocitárias em organismos aquáticos expostos a GBHs. A análise computacional de Oliveira *et al.* (2023) mostrou a interação do glifosato com receptores CD10, CD19, CD20 e BCR de linfócitos humanos, indicando possível ativação imunológica anômala. Cestonaro *et al.* (2022) ressaltaram a complexidade dos distúrbios imunológicos, destacando a interconexão com os sistemas nervoso, endócrino e reprodutor.

A toxicidade mitocondrial do glifosato também tem sido amplamente abordada. Strilbyska *et al.* (2020) e Costas-Ferreira *et al.* (2022) observaram alterações na bioenergética mitocondrial, estresse oxidativo e neuroinflamação, apontando riscos significativos, inclusive para o sistema nervoso central. Tais efeitos neurotóxicos foram identificados em diversas espécies, inclusive em humanos.

No Brasil, os estudos de Veiga *et al.* (2021) e Melo *et al.* (2024) apontam a presença do glifosato como fator de risco para o LNH em análises epidemiológicas com dados do Sistema

Único de Saúde. Boccoline *et al.* (2010) reforçam essa tendência ao correlacionar exposição agrícola a agrotóxicos com taxas de mortalidade por LNH. De forma complementar, a pesquisa de Rocha (2014) indicou possíveis impactos do glifosato em indicadores de saúde infantil.

A classificação do glifosato como "provavelmente cancerígeno para humanos" pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC, 2017) provocou controvérsias regulatórias, sobretudo em comparação com as avaliações da União Europeia (TARAZONA *et al.*, 2017). Essa divergência entre as instituições evidencia a urgência de padronização e rigor nas políticas de segurança para exposição a agrotóxicos, considerando evidências atualizadas e independentes.

Em síntese, os estudos analisados apontam de maneira convergente para os riscos associados à exposição crônica ao glifosato, com destaque para sua ligação com alterações imunológicas e desenvolvimento de LNH. Esses achados justificam a necessidade de revisão dos limites de exposição atualmente permitidos, reforçando a importância de novos estudos longitudinais e clínicos para uma compreensão mais precisa dos mecanismos envolvidos e para embasar políticas públicas de saúde e segurança ambiental.

CONCLUSÃO

O uso do glifosato no Brasil, especialmente no setor agrícola, tem gerado impactos significativos tanto no meio ambiente quanto na saúde

humana. A substância, amplamente empregada como herbicida, se mostrou eficiente na agricultura, mas suas consequências para a saúde e o meio ambiente são objeto de preocupação crescente. A toxicidade do glifosato, classificada como potencialmente cancerígena pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), e seus efeitos sobre o sistema imunológico, como demonstrado em vários estudos, ressaltam a necessidade urgente de regulamentação mais rigorosa e busca por alternativas.

A revisão realizada neste estudo revelou que a exposição crônica ao glifosato, mesmo em doses baixas, pode afetar adversamente a saúde humana, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento de doenças como o linfoma não Hodgkin. Embora o glifosato seja amplamente utilizado, poucos são os estudos que avaliam profundamente as consequências de sua exposição a longo prazo.

Portanto, é necessário que políticas públicas externas para o controle e regulamentação do uso de agrotóxicos, como o glifosato, sejam revisadas com base em evidências científicas mais robustas. Além disso, a promoção de pesquisas adicionais sobre os impactos da exposição crônica ao glifosato é essencial para desenvolver estratégias que minimizem seus efeitos negativos à saúde humana e ao meio ambiente. O presente estudo contribui para a compreensão dos riscos envolvidos e destaca a importância de considerar a saúde humana e ambiental como prioridades nas práticas agrícolas e políticas de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOCCOLINE, D. *et al.* Exposição a agrotóxicos, atividade agrícola e mortalidade por linfoma do tipo não Hodgkin no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 13, p. 624, 2010.
- BRASIL. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Portaria nº 84, de 15 de outubro de 1996. Estabelece classificação quanto à periculosidade ambiental de agrotóxicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 1996.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 294, de 29 de julho de 2019. Estabelece a reavaliação toxicológica de ingredientes ativos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2019.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 441, de 28 de dezembro de 2020. Atualiza a classificação toxicológica de agrotóxicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2020.
- CARLOS, L.C. Glifosato: a ascensão do herbicida mais usado no mundo. São Paulo: XYZ, 2019.
- CESTONARO, T. *et al.* Avaliação da imunotoxicidade de agrotóxicos em linhagens monocíticas. *Revista de Saúde Ambiental*, v. 17, p. 112, 2022.
- COSTAS-FERREIRA, C. *et al.* Efeitos tóxicos do glifosato no sistema nervoso: uma revisão sistemática. *Neurotoxicology Research*, v. 40, p. 109, 2022.
- CREMLYN, R.J. Agroquímicos: composição, produção, toxicologia e legislação. 2. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1991.
- DONATO, F. *et al.* Exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: an updated meta-analysis. *Environmental Health*, v. 19, 2020. doi: 10.23749/mdl.v11i1.8967.
- GOMES, D.A. *et al.* Estudo dos efeitos tóxicos da formulação comercial do herbicida glifosato sobre células-tronco derivadas de tecido adiposo humano. *Revista Brasileira de Toxicologia*, v. 28, p. 34, 2015.
- HAO, Y. *et al.* Evaluation of the cytotoxic effects of glyphosate herbicides in human liver, lung, and nerve. *Journal of Environmental Science and Health*, v. 54, p. 14, 2019. doi: 10.1080/03601234.2019.1633215.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. Glyphosate. Monograph Volume 112. Lyon: IARC, 2017.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Linfoma não Hodgkin. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- LACROIX, A. & KURRASCH, D.M. Glyphosate exposure and developmental neurotoxicity: a review. *Environmental Health Perspectives*, v. 131, p. 36001, 2023. doi: 10.1093/toxsci/kfad018.
- MAKAME, K.R. *et al.* Oxidative stress and cytotoxicity induced by co-formulants of glyphosate-based herbicides in human mononuclear white blood cells. *Toxics*, v. 11, 2023. doi: 10.3390/toxics11120976.
- MELO, M. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de linfoma não Hodgkin no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 58, 2024. doi: 10.33448/rsd-v13i4.45502.
- MENDES, K.D.S. *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 17, p. 758, 2008. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018.
- MILLS, P.J. *et al.* Excretion of glyphosate in humans and animals: review of findings. *Environmental Health*, v. 16, 2017.
- MYERS, J.P. *et al.* Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environmental Health*, v. 15, 2016. doi: 10.1186/s12940-016-0117-0.
- NAGY, K. *et al.* Comparative cyto- and genotoxicity assessment of glyphosate and glyphosate-based herbicides in human peripheral white blood cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, 2019. doi: 10.1016/j.envres.2019.108851.
- OLIVEIRA, K.R. *et al.* Estudo, por ferramentas de biologia computacional, da interação do herbicida glifosato com receptores CD10, CD19, CD20 e BCR de linfócitos humanos e o desenvolvimento de linfomas. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*, v. 11, p. 142, 2023.
- PEILLEX, C. *et al.* The impact and toxicity of glyphosate and glyphosate-based herbicides on health and immunity. *Journal of Immunotoxicology*, v. 17, p. 163, 2020. doi: 10.1080/1547691X.2020.1804492.
- ROCHA, R. Effects of glyphosate on infant health indicators. *Journal of Pediatric Environmental Health*, v. 8, p. 135, 2014.
- STRILBYSKA, O.M. *et al.* The effects of low-toxic herbicide Roundup and glyphosate on mitochondria. *Mitochondrion*, v. 52, p. 40, 2020. doi: 10.17179/excli2021-4478.

TARAZONA, J.V. *et al.* Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. *Archives of Toxicology*, v. 91, p. 2723, 2017. doi: 10.1007/s00204-017-1962-5.

TOLEDO, T.M.P. A geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com o agronegócio. *Revista Ambiente & Sociedade*, v. 22, 2019.

VEIGA, L.F. *et al.* Identificação dos agrotóxicos associados ao desenvolvimento de linfoma não Hodgkin. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, 2021. doi: 10.17921/1415-5141.2020v24n1p65-70.

WEISENBURGER, D.D. A review and update with perspective of evidence that the herbicide glyphosate (Roundup) is a cause of non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 14, 2021. doi: 10.1016/j.clml.2021.04.009.

WILLIAMS, G.M. *et al.* Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 31, p. 117, 2000. doi: 10.1006/rtph.1999.1371.

ZHANG, L. *et al.* Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and supporting evidence. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, v. 781, p. 186, 2019. doi: 10.1016/j.mrrev.2019.02.001.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 5

IMUNOTROMBOSE DE QUADROS INFECCIOSOS: INTERAÇÕES ENTRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO E O SISTEMA DE COAGULAÇÃO

NATHÁLYA CARVALHO FARIAS¹
NATHÁLIA LIVIA RICARTE NÓBREGA¹
KALYNNE EMANUELLA ARAÚJO GONÇALVES¹
RUAN PABLO SILVA SANTOS¹
JÉSSICA NOBERTO GUIMARÃES¹
LARISSA ALVES DA SILVA¹
KARINY SAMARA OLIVEIRA LOPES¹
MARIA MARIANNE ARAÚJO JULIÃO DANTAS¹
KÊNIA MARYANA ARAÚJO CAVALCANTI¹
WANNESSA DE SOUZA RODRIGUES¹
LUCAS BRILHANTE DINIZ¹
LÊDA MARIA MARINHO SANTOS DE FIGUEIREDO²
DANIELLE ROCHA SILVA²
MIRIAN VIEIRA DOS SANTOS²
ANTONIO CARLOS VITAL JÚNIOR²

1. Graduando(a) - Farmácia da Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG).

2. Professor(a) - Farmácia da Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG).

DOI: 10.59290/1095215255

Palavras-chave

Imunologia; Coagulação; Imunotrombose.

INTRODUÇÃO

A hemostasia pode ser definida como o conjunto de fenômenos biológicos desencadeados por uma lesão vascular, que têm como objetivo conter a hemorragia e a formação de trombos, garantindo a estabilidade do sistema hemostático (PAULA *et al.*, 2024). Esses mecanismos bioquímicos são divididos em três etapas distintas: hemostasia primária, hemostasia secundária ou coagulação e hemostasia terciária ou fibrinólise (CAGNOLATI *et al.*, 2015).

O sistema imunológico inato e a hemostasia atuam de forma integrada para conter infecções e limitar a disseminação de patógenos. Conhecido como tromboinflamação ou imunotrombose, esse processo é caracterizado pela ativação de células imunes inatas, citocinas pró-inflamatórias, sistema complemento, plaquetas, liberação de redes extracelulares de neutrófilos (NETs) e ativação do fator tecidual (FT) e da via intrínseca da coagulação (PAULA *et al.*, 2024). Quando esse processo tem uma ativação exacerbada, acaba favorecendo a formação de lesão tecidual secundária e a trombose micro e macrovascular, denominada coagulação intravascular disseminada (CIVD). Quadros de sepse grave e Covid-19 estão relacionados a uma ativação acentuada da imunotrombose, resultando em graves complicações (McDONALD *et al.*, 2017; PAULA *et al.*, 2024).

Dessa maneira, apesar da tentativa do sistema imunológico inato e da hemostasia em manter o equilíbrio entre a coagulação, a formação de trombos e inflamações conforme as necessidades locais, pode ocorrer mudanças na homeostase desses processos fisiológicos devido a reações exageradas a microrganismos e toxinas (VAN HINSBERGH, 2012). Este estudo objetivou-se abordar as principais informações acerca dos mecanismos celulares en-

volvidos na imunotrombose, destacando a integração funcional entre a resposta imunológica inata e a cascata de coagulação, com o intuito de elucidar os eventos que promovem a formação de trombos em estados inflamatórios e infecciosos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica sistemática da literatura, de natureza básica e descritiva. Utilizou-se de trabalhos científicos publicados em periódicos como Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PUBMED), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Estas bases foram selecionadas por possuírem um vasto acervo de trabalhos científicos publicados sobre o tema abordado. Foram utilizados os descritores em ciências da saúde “trombose”, “imunotrombose”, “plaquetas”, “fator tecidual”, “complicações trombóticas”, “armadilhas extracelulares de neutrófilos”.

Foram incluídos 24 trabalhos científicos disponíveis na íntegra, com livre acesso, publicados no período entre 2020 e 2024 nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão, foram considerados os artigos que não contemplaram o assunto do estudo, disponibilizados apenas no formato de resumo científico, que não retratavam diretamente os mecanismos imunológicos e de coagulação para quadros infecciosos e de trombose. Ademais, também foram excluídos os trabalhos em duplicidade nas bases de dados e estudos mais antigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo fisiológico cujo fim é manter o sangue dentro dos vasos sanguíneos em estado fluido sem que ocorra hemorragia ou trombose

chama-se hemostasia. A estabilidade funcional do sistema hemostático é compreendida por uma série de mecanismos bioquímicos que são regulados simultaneamente para evitar esta perda sanguínea (LIMA, 2021; BARBOSA, 2023). A hemostasia envolve interações complexas entre resposta da parede vascular, plaquetas, os fatores de coagulação e componentes do sistema fibrinolítico, resultando na formação do coágulo e sua posterior dissolução após a reparação do dano (HOFFBRAND, 2013).

A hemostasia pode ser definida como o conjunto de processos fisiológicos que mantêm o sangue em estado líquido dentro dos vasos e, ao mesmo tempo, interrompem o sangramento em decorrência de alguma lesão vascular. Ela envolve uma sequência coordenada e complexa que garante tanto a integridade vascular quanto a prevenção de hemorragias e trombozes (HOFFBRAND, 2013; BARBOSA, 2023). A ativação dos sistemas de defesa do organismo no hospedeiro resulta na ativação da cascata de coagulação e na geração da trombina, uma proteína essencial para a hemostasia e inflamação.

A resposta hemostática ocorre por meio de três fases distintas e interdependentes: 1) hemostasia primária; 2) hemostasia secundária ou coagulação; e 3) hemostasia terciária ou fibrinólise. Na presença de qualquer alteração desses mecanismos, o processo hemostático é prejudicado e pode resultar na formação de trombos ou em sangramentos (LIMA, 2021). A hemostasia primária é compreendida como a primeira fase de formação do trombo, ocorrendo, imediatamente, após a lesão vascular. Com a liberação de vasoconstrictores, do fator tecidual (FT) e o Fator de von Willebrand (FvW), ocorre a redução do fluxo sanguíneo na região e as plaquetas formam um tampão mecânico (ou tampão plaquetário) em resposta à lesão vascular (HOFFBRAND, 2013). Por sua vez, a hemostasia secundária envolve uma série de reações

enzimáticas e está associada à ativação contínua dos fatores da cascata de coagulação, processo que ocorre por meio das vias extrínseca (envolvendo elementos que não estão no ambiente intravascular), intrínseca (iniciada por componentes do ambiente intravascular) e comum (LIMA, 2021). De acordo com Foppa *et al.* (2024), essa cascata é essencial para a hemostasia, sendo a trombina a principal enzima envolvida no processo.

O acoplamento simultâneo entre coagulação e imunidade inata é denominada de imunotrombose (MORAES, 2021). Comumente, a imunotrombose atua tentando facilitar a atividade do sistema imune na erradicação de patógenos e reparo tecidual. Entretanto, quando perturbada, a hemostasia pode evoluir para um estado de hipercoagulabilidade, resultando na formação excessiva de trombos que obstruem o fluxo sanguíneo e comprometem a perfusão tecidual (MORAES, 2021; BORBA JUNIOR, 2022). Diversos estudos têm estabelecido uma correlação significativa entre a Covid-19 e a imunotrombose, evidenciando que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode desencadear uma resposta imunológica que ativa simultaneamente a coagulação, levando à formação de trombos patológicos. Os principais resultados estão apresentados no **Quadro 5.1**.

Um estudo desenvolvido por Nicolai *et al.* (2020) forneceu evidências de que o envolvimento de órgãos e as características pró-trombóticas na Covid-19 estão interligados por meio da imunotrombose. De acordo com os autores, a imunotrombose não é apenas uma condição coadjuvante na Covid-19, mas representa um fator central que liga a insuficiência respiratória à hipercoagulabilidade sistêmica. Os achados publicados reforçam o papel central da imunotrombose na patogênese da Covid-19 e sugerem que a ativação desregulada da coagulação e da

resposta imune inata contribui para o dano tecidual.

De maneira semelhante, Ruggeri *et al.* (2023) evidenciaram que a ativação do sistema complemento e que a formação de NETs foram os principais impulsionadores no desenvolvi-

mento de complicações microvasculares na Covid-19. Esses processos contribuíram significativamente para a formação de trombos arteriais e venosos, exacerbando a gravidade da doença e aumentando o risco de mortalidade, principalmente em casos mais graves.

Quadro 5.1 Imunotrombose nos quadros de infecção e no sistema de coagulação

Título	Autor	Objetivos	Principais resultados
Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy	Nicolai <i>et al.</i> (2020)	Avaliar a presença de trombos microvasculares inflamatórios nos pulmões, rins e coração de pacientes com Covid-19, bem como a formação de NETs associadas a plaquetas, fibrina e neutrófilos-plaquetas.	Os pesquisadores observaram trombos microvasculares inflamatórios nos pulmões, rins e coração de pacientes com Covid-19, contendo NETs associados a plaquetas e fibrina, bem como agregados de neutrófilos-plaquetas.
Immunothrombosis and complement activation contribute to disease severity and adverse outcome in COVID-19	Ruggeri <i>et al.</i> (2023)	Investigar o papel da ativação do sistema complemento e de neutrófilos na forma de armadilhas extracelulares no desenvolvimento de complicações microvasculares na Covid-19.	Os resultados obtidos mostraram que todos os marcadores utilizados, exceto a atividade da desoxirribonuclease I, aumentaram com a gravidade da doença. Além disso, foi observado na doença grave, ativação contínua de neutrófilos e complemento, bem como formação de dímero D e liberação de nucleossomos, enquanto na doença leve e moderada, todos esses marcadores diminuíram ao longo do tempo.
Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis	Yang <i>et al.</i> (2017)	Determinar se as NETs promoveram a hipercoagulabilidade e se a anticoagulação precoce reduziu a liberação de NETs durante a sepse.	Os resultados publicados mostraram que a formação de NETs foi significativamente maior em pacientes sépticos em comparação com controles, e que a liberação de NETs aumentou a formação de trombina e fibrina, sugerindo que o controle antecipado da coagulação pode mitigar a coagulopatia associada a sepse e diminuir o risco de tromboembolismo nesses pacientes.
Tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps promote immunothrombosis and disease progression in sepsis-induced lung injury	Zhang <i>et al.</i> (2022)	Investigar o papel dos NETs enriquecidos com fator tecidual na progressão e imunotrombose da lesão pulmonar induzida por sepse.	Os estudos <i>in vitro</i> demonstraram que plaquetas ativadas por trombina interagem com neutrófilos, contribuindo para a progressão da resposta inflamatória e trombótica.

A disseminação de microrganismos durante infecções representa um risco significativo ao organismo. Para conter este processo, o sistema imunológico inato dispõe de diversos mecanismos de defesa que compartilham características que favorecem a formação de trombos venosos (JING *et al.*, 2022). A invasão do organismo

por patógenos é imediatamente reconhecida pelo sistema imune inato. Esse mecanismo ocorre através do reconhecimento de padrões moleculares presentes nos patógenos (PAMPs do inglês *pathogen-associated molecular patterns*) ou em moléculas liberadas durante a le-

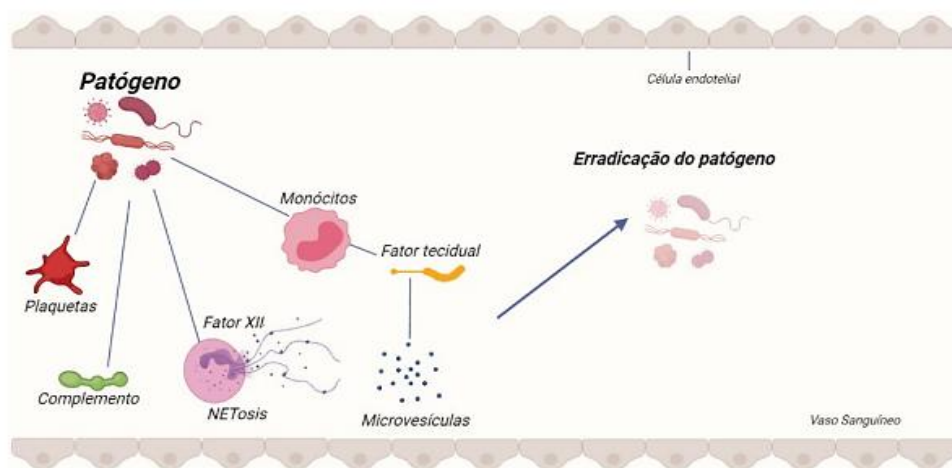
são tecidual (DAMPs, do inglês *danger-associated molecular patterns*) que são reconhecidas por receptores específicos para esta função (BORBA JUNIOR, 2022). Entre os componentes centrais da imunidade inata estão os interferons antivirais do tipo I (IFNs), além de células como os macrófagos, neutrófilos e células NK. A ativação desses elementos leva à produção de citocinas pró-inflamatórias e ao desencadeamento de uma resposta inflamatória eficaz, sendo essencial para restringir a disseminação dos patógenos pelo organismo (MORAES, 2021).

A ativação das defesas do hospedeiro durante uma infecção leva simultaneamente à ativação do sistema de coagulação e à geração de

trombina, uma molécula chave tanto na regulação da hemostasia quanto na resposta inflamatória. Esse processo integrado, que envolve a interação entre coagulação e imunidade inata, é conhecido como tromboinflamação ou imunotrombose (MORAES, 2021).

Dessa forma, a imunotrombose refere-se ao processo pelo qual o sistema imunológico inato induz a coagulação sanguínea para formar trombos que aprisionam e impedem a disseminação de patógenos pelo organismo. Nesse fenômeno, após lesão no endotélio, a coagulação é deflagrada por diversas vias pró-coagulantes, incluindo ativação do sistema complemento, a participação de plaquetas e de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) (Figura 5.1) (JING *et al.*, 2022).

Figura 5.1 Ativação dos compartimentos da imunotrombose

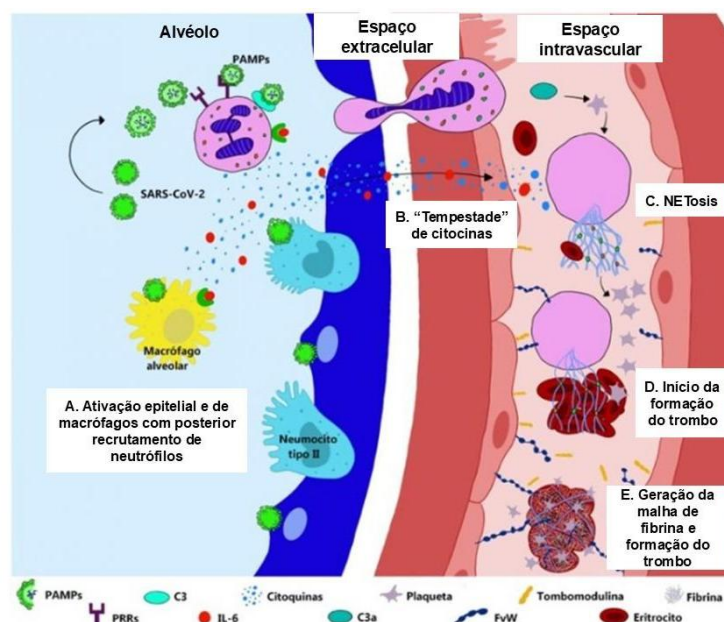


Fonte: MORAES, 2021.

Após o reconhecimento do patógeno, monócitos e células endoteliais aumentam a expressão de fator tecidual (FT) e liberam microvesículas pró-coagulantes, ativando a via intrínseca da coagulação e gerando tromboplastina, o que inicia a conversão de protrombina em trombina, o que leva a formação da malha de fibrina (JING *et al.*, 2022). Adicionalmente, a formação robusta de NETs gera uma rede tridimensional de cromatina e proteínas antimicrobianas

que serve como andaime para a adesão de plaquetas, criando um ambiente propício à coagulação. A agregação plaquetária sobre a malha fibrino-cromatínica incorpora eritrócitos e FvW reforçando o trombo, resultando em coágulos estáveis que aprisionam microrganismos e limitam sua disseminação (Figura 5.2) (GARRIDO *et al.*, 2023).

Figura 5.2 Mecanismos da imunotrombose vascular



Fonte: Adaptado de GARRIDO *et al.*, 2023.

Em condições de regulação inadequada, a imunotrombose pode se tornar disseminada e excessiva, evoluindo para uma trombose patológica. O acúmulo excessivo de NETs e plaquetas leva à formação descontrolada de microtrombos, intensificando lesões trombóticas e processos inflamatórios (McDONALD *et al.*, 2017). Esse ciclo vicioso entre inflamação e coagulação pode culminar em CIVD, caracterizada pela ativação sistêmica da coagulação, formação de microtrombos em toda a vasculatura e consequente disfunção orgânica. Em quadros de sepse grave e Covid-19, esse processo é exacerbado, resultando em complicações trombóticas significativas (McDONALD *et al.*, 2017; ORSINI *et al.*, 2020).

O sistema imunológico atua protegendo o organismo contra agentes infecciosos por meio de reações iniciais da imunidade inata e tardias da imunidade adaptativa. Ambas as imunidades desempenham papéis determinantes no enfrentamento de infecções virais e bacterianas (BRANDÃO *et al.*, 2020). Durante uma res-

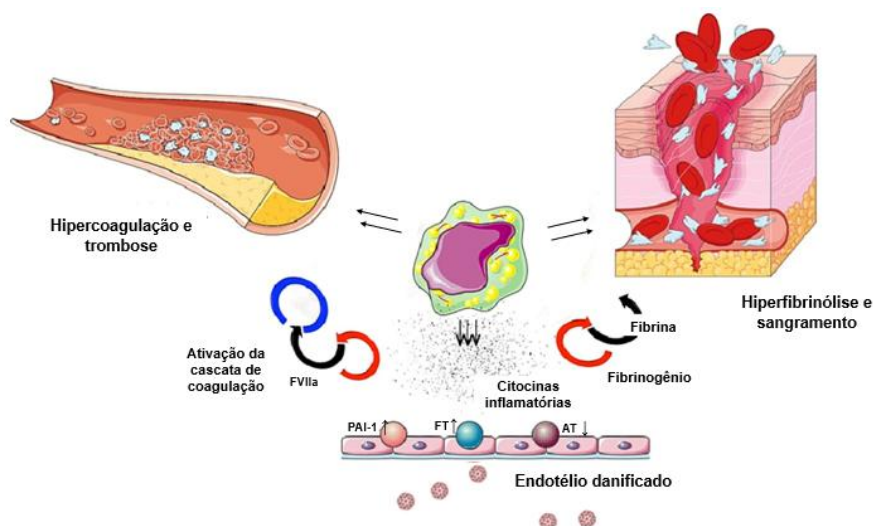
posta inflamatória, diversos sistemas bioquímicos, como a cascata do sistema complemento e o sistema de coagulação são ativados, auxiliando no estabelecimento, evolução e resolução do processo inflamatório (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Diversos eventos tromboembólicos, como os observados na Covid-19 e no processo de sepse, estão intimamente relacionados à ativação excessiva dos sistemas de coagulação e inflamação. Em ambos os casos, as reações provocadas pelo reconhecimento dos patógenos intensificam o risco de graves complicações e comprometem o prognóstico do paciente (GARRIDO *et al.*, 2023). A sepse é caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica desregulada iniciada após uma infecção. Durante a sepse, o processo inflamatório ativa difusamente o sistema de coagulação, consumindo fatores de coagulação e plaquetas, culminando no desenvolvimento da CIVD com a deposição de fibrina na microvasculatura (OKAMOTO *et al.*, 2016).

A CIVD está associada a uma ativação maciça do sistema de coagulação, frequentemente acompanhada pela inibição concomitante dos mecanismos anticoagulantes. Esse processo ocorre, em grande parte, em resposta aos estados hiperinflamatórios provocados pela disfunção orgânica que induz intensa ativação plaquetária e liberação de citocinas pró-inflamatórias (VAN DER POLL *et al.*, 2013). Embora a fisiopatologia da CIVD seja muito complexa, sabe-se que a deposição sistêmica de fibrina resulta

principalmente da intensa geração da trombina. Esse processo é mediado pela ativação do fator VII (FVIIa) e pela inibição ou disfunção dos anticoagulantes naturais, como a antitrombina. Em adição, a fibrinólise é comprometida pelo aumento dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1), o que impede a adequada degradação da fibrina, favorecendo a formação de trombos na microvasculatura (**Figura 5.3**) (ELSHAZZLY *et al.*, 2021).

Figura 5.3 Patogênese da coagulação intravascular disseminada



Fonte: Adaptado de ELSHAZZLY *et al.*, 2021.

Dessa forma, quando a relação entre o sistema imune e a trombose se encontra desregulada, a interação entre a hemostasia e a imunidade inata passa a atuar de forma patológica, desencadeando o desenvolvimento de vários distúrbios trombóticos associados a infecções e inflamação (NARDI *et al.*, 2024).

Nesse contexto, com base nos estudos analisados, evidencia-se que a imunotrombose atua

CONCLUSÃO

A trombose é caracterizada pela formação de coágulos sanguíneos, os trombos, em locais

como um mecanismo central integrando respostas inflamatórias e hemostáticas em múltiplas condições clínicas, como na Covid-19 e na sepse. Os achados reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas que modulem seletivamente os elementos da imunotrombose de modo a conter a coagulação patológica sem prejudicar a resposta imunológica (MANETA *et al.*, 2023).

não associados a eventos hemorrágicos, constituindo um importante mecanismo fisiopatológico em diversas doenças. Sua ocorrência está intimamente associada a processos inflamatórios e a estados de hipercoagulabilidade, como observados na Covid-19 e na sepse.

Durante processos inflamatórios, especialmente em infecções, ocorre uma ativação simultânea dos sistemas imunológico e de coagulação. Essa interação resulta em um processo denominado imunotrombose, que, embora inicialmente desempenhe papel protetor, pode se intensificar e comprometer a homeostase, le-

vando a formação de trombos em diversas regiões do organismo. Diante disso, torna-se evidente a importância de compreender os mecanismos que integram a inflamação e a coagulação para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que modulem essa resposta de forma balanceada, preservando a hemostasia e a defesa imunológica do organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, B.R.P. Síndromes hemorrágicas (distúrbios da coagulação). In: MORAES, L.U. *et al.*, organizadores. As bases do diagnóstico síndrome. São Paulo: Científica Digital. 2023.
- BORBA JUNIOR, I.T. Avaliação dos níveis de podoplanina e CLEC-2 em pacientes diagnosticados com Covid-19 [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2022.
- BRANDÃO, S.C.S. *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, e20200131, 2020. doi: 10.1590/1677-5449.200131.
- CAGNOLATI, D. *et al.* Hemostasia e distúrbios da coagulação. Ribeirão Preto, 2015.
- CRUVINEL, W.M. *et al.* Sistema imunitário: fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, p. 434, 2010. doi: 10.1590/S0482-50042010000400008.
- ELSHAZZLY, M.E. *et al.* A case of subacute brain hemorrhage and disseminated intravascular coagulation secondary to acute promyelocytic leukemia in a pediatric patient. *Cureus*, v. 13, e14922, 2021.
- FOPPA, M. *et al.* Análise dos marcadores de coagulação na prática laboratorial. *Revista Perspectiva*, v. 48, p. 65, 2024. doi: 10.31512/persp.v.48.n.182.2024.414.p.65-74.
- GARRIDO, F.I. *et al.* El rol de las trampas extracelulares de neutrófilos en pacientes con Covid-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 55, p. 254, 2023. doi: 10.21877/2448-3877.202300144.
- HOFFBRAND, A.V. Fundamentos em hematologia. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- JING, H. *et al.* Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.992384.
- LIMA, J.M.N. Alteração da coagulação e covid-19: uma associação entre aspectos epidemiológicos e laboratoriais para o monitoramento da COVID-19 [trabalho de conclusão de curso]. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande, 2021.
- MANETA, E. *et al.* Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144229.
- MCDONALD, B. *et al.* Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 129, p. 1357, 2017. doi: 10.1182/blood.2021014436.
- MORAES, C.R.P. Avaliação dos níveis circulantes de mediadores da integridade da barreira endotelial na COVID-19 [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2021.
- NARDI, A.C. *et al.* Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 46, p. 49, 2024. doi: 10.1016/j.htct.2023.05.008
- NICOLAI, L. *et al.* Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*, v. 142, p. 1176, 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
- OKAMOTO, K. *et al.* Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*, v. 4, 2016.
- ORSINI, M.A. *et al.* Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. *Revista de Saúde*, v. 11, p. 87, 2020. doi: 10.21727/rs.v11i1.2330.
- PAULA, E.V. *et al.* Interação entre hemostasia e imunidade inata (imunotrombose): caracterização e exploração fisiopatológica, diagnóstica e terapêutica em doenças infecciosas e inflamatórias. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2024.
- RUGGIERI, T. *et al.* Immunothrombosis and complement activation contribute to disease severity and adverse outcome in COVID-19. *Journal of Innate Immunity*, v. 15, p. 850, 2023. doi: 10.1159/000533339.
- VAN DER POLL, T. *et al.* Cytokines as regulators of coagulation. *Madame Curie Bioscience Database*, 2013.
- VAN HINSBERGH, V.W.M. Endothelium: role in regulation of coagulation and inflammation. *Seminars in Immunopathology*, v. 34, p. 93, 2012. doi: 10.1007/s00281-011-0285-5.
- YANG, S. *et al.* Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis. *Shock*, v. 47, p. 132, 2017. doi: 10.1097/SHK.0000000000000741.
- ZHANG, H. *et al.* Tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps promote immunothrombosis and disease progression in sepsis-induced lung injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.67790.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 6

COVID-19 NO BRASIL: VACINAÇÃO, IMUNIDADE E IMPACTOS NA MORTALIDADE E SAÚDE PÚBLICA

BÁRBARA LINDENMEYER WELTER¹
LEONARDO FERREIRA BOENO¹
ISABELLA HERINGER PADILHA¹
LORENZO MAGNUS SOTILLE¹
ISABELA GIACOMINI SAURESSIG¹
JULIA CAETANO LOPES PEREIRA¹
ARTHUR MENEZES SCHMITZ¹
JÚLIA DOS SANTOS GARCIA¹
FERNANDA AYDOS TARRAGO¹
LORENZO RIVA EKMAN¹
CAROLINA DE ANDRADE BISSANI¹
EDUARDA DESSANTI BORGES¹
MATHEUS BRATHWAITE SCHMITT¹

1. Discente - Escola de Medicina Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave
Covid-19; Imunização; Saúde Pública.

DOI: 10.59290/1020325205

INTRODUÇÃO

As pandemias sempre se consolidaram como grandes desafios para a humanidade ao decorrer da história, desde a distante Peste Negra, no século XIV, até a Gripe Espanhola, no século XX. No entanto, mesmo com as lições e marcas deixadas por essas experiências, nada preparou o mundo para uma nova ameaça: o vírus SARS-CoV-2, que viria a ser responsável pela pandemia do século XXI.

Mobilizados pela urgência sanitária emergente e pelas lacunas de informação e conhecimento, a comunidade científica mundial se reuniu para trabalhar incessantemente. Cientistas do mundo todo foram mobilizados a uma extensa investigação acerca da fisiopatologia do novo vírus, seus impactos imunológicos no hospedeiro e possíveis meios de combate e prevenção dessa infecção. Foi por meio da ciência e da mobilização mundial que as vacinas foram projetadas, produzidas, testadas e implementadas em tempo recorde (FERREIRA, 2022).

Este capítulo propõe uma exploração crítica e integrada dessas interações. Qual a natureza das primeiras respostas imunológicas à infecção? Como o vírus modula e evade essas respostas? De que maneira nossos próprios anticorpos e células T contribuem para a proteção e, paradoxalmente, para a patogênese? Quais implicações essas respostas têm para o prognóstico clínico, para o desenvolvimento de vacinas e para o manejo de pacientes? E por fim, mas não menos importante, qual o impacto que a vacinação teve nos desfechos clínicos do Brasil?

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de abril a maio de 2025, por meio de pesquisas na base de dados PubMed, utilizando os descritores: (("SARS-CoV-

2"[Mesh]) AND "Covid-19 Vaccines"[Mesh]) AND "Brazil"[Mesh]. Foram encontrados 178 artigos, dos quais oito foram selecionados após a exclusão de artigos que não apresentaram relevância significativa à proposta do trabalho e aplicação de filtros para o período de publicação entre 2020 e 2025. Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2020 a 2025, estudos do tipo revisão sistemática, coorte retrospectiva, estudo baseado em evidências, modelo epidemiológico, análise contrafactual e estudo randomizado controlado disponibilizados na íntegra e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Artigos que abordavam as respostas imunológicas e as vacinações foram priorizados. 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.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas: Resposta Imune ao SARS-CoV-2, Eficácia e Efeitos das Vacinas na Resposta Imunológica, Cobertura Vacinal de Covid-19 no Brasil, Fatores Preditivos de Gravidade e Implicações dos Resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Há na literatura vários estudos sobre a pandemia do Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, o qual trouxe desafios sem precedentes para a saúde pública mundial. Com sua alta transmissibilidade e grande variabilidade clínica, a infecção evidenciou a complexidade das respostas imunológicas envolvidas, assim como as limitações do organismo frente a mecanismos virais complexos de evasão. Compreender

as respostas imunológicas tem sido fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de imunização, além de embasar decisões clínicas no enfrentamento da Covid-19.

Conforme o avanço no conhecimento sobre a fisiopatologia da infecção, a implantação das vacinas contra a Covid-19 representou um marco decisivo no controle da pandemia. Campanhas vacinais foram implementadas rapidamente no mundo todo, com resultados importantes na redução de casos graves e óbitos.

Resposta imune ao SARS-CoV-2

A coordenação da resposta entre as células T CD4+ e CD8+ contribui para uma forma mais branda da doença e uma eliminação mais rápida do vírus do organismo. Entretanto, o SARS-CoV-2 desenvolveu alguns mecanismos de evasão ao sistema imune, como: a modificação do 5' capping do mRNA viral e o redirecionamento de moléculas de MHC-I para degradação, prejudicando a resposta imune inata inicial (SHAHID *et al.*, 2022; GUIHOT *et al.*, 2020). As proteínas virais Orf6 e Orf3b, por exemplo, bloqueiam a ativação de interferons. Em casos graves, observa-se uma linfopenia severa e a exaustão funcional das células T CD8+, com alta expressão de PD-1 e CTLA-4, além de redução de células MAIT e comprometimento de células NK. Essas alterações podem fazer com que uma pessoa que já se recuperou da Covid-19 tenha uma recaída ou apresente persistência do vírus no seu organismo por mais tempo (GUIHOT *et al.*, 2020).

O mecanismo de invasão viral, que é mediada pela proteína Spike, desencadeia uma resposta inflamatória muito intensa que culmina em uma tempestade de citocinas, caracterizada por elevados níveis de D-dímero, ALT, AST, ferritina, PCR e procaltitonina. Essa resposta hiperinflamatória e desregulada pode resultar em falência múltipla de órgãos e está associada

a desfechos graves nos pacientes (SILVA *et al.*, 2023). Em contrapartida, a ligação dos anticorpos ao domínio S1 da proteína Spike, incluindo o RBD, reduz significativamente a capacidade do vírus de penetrar na célula, o que reflete a importância da neutralização viral pelo sistema imune (SHAHID *et al.*, 2022).

Eficácia e efeitos das vacinas na resposta imunológica

As vacinas de mRNA demonstraram benefícios significativos, como a não-infecciosidade, a ausência de risco de mutagênese insercional e a capacidade de produção rápida e em grande escala (SHAHID *et al.*, 2022). No Brasil, as vacinas contra Covid-19 foram muito importantes para evitar que as pessoas ficassem gravemente doentes ou morressem por causa da doença.

De maneira particular, a vacina se mostrou muito eficaz contra a variante Gamma do vírus, principalmente entre as pessoas com mais de 80 anos, que foram vacinadas prioritariamente. A vacinação ajudou a prevenir uma nova onda de mortes e hospitalizações entre maio e julho de 2021, quando a variante Delta chegou ao Brasil (FERREIRA *et al.*, 2023). No entanto, estudos indicam que, com a antecipação do programa de vacinação e a disponibilidade de doses adicionais, o Brasil poderia ter evitado mais de 220 mil internações hospitalares e mais de 81 mil mortes decorrentes da doença (FERREIRA *et al.*, 2023; BORGES *et al.*, 2023).

A eficácia das vacinas contra casos graves e mortes permaneceu significativa, mantendo-se acima de 25% e 50%, respectivamente, mesmo após 19 semanas da série inicial de vacinação. Além disso, as doses de reforço forneceram uma proteção ainda maior, sendo que os reforços heterólogos demonstraram uma proteção levemente superior à dos homólogos. Para indivíduos de 20-59 anos que receberam ChAdOx1,

a eficácia absoluta contra casos graves atingiu 81,1% nas primeiras quatro semanas pós-vacinação. Por fim, a proteção contra mortes mostrou-se consistentemente superior à observada contra casos graves, independentemente da dose da vacina e faixa etária (SANTOS *et al.*, 2023).

Estudos adicionais confirmaram que uma dose de vacina reduziu o risco de Covid-19 grave (OR = 0,34), e duas doses ou mais mantiveram uma proteção significativa (OR = 0,51), com a proteção durando pelo menos 180 dias. Fatores de risco como diabetes (OR = 3,46), IMC elevado (OR = 1,06 por 1kg/m² de aumento) e idade avançada (OR = 1,06 por ano) aumentaram o risco de desfechos graves em não vacinados. No entanto, em indivíduos vacinados, apenas a idade permaneceu como fator de risco significativo, destacando o benefício particular da vacinação para pessoas com IMC elevado e diabetes (CONLIN *et al.*, 2025).

Cobertura vacinal de Covid-19 no Brasil

A campanha de vacinação contra a Covid-19 no Brasil teve papel central na redução de hospitalizações e óbitos, mas é inegável que também sofreu com a má coordenação e logística em nível federal e com a desinformação generalizada (FERREIRA *et al.*, 2023). Além disso, a vacinação contra a Covid-19 no país foi impactada negativamente pela infraestrutura do sistema de saúde público do país, o Sistema Único de Saúde (SUS), e pelo subfinanciamento do setor. Estima-se que uma antecipação na vacinação poderia ter evitado um número significativo de óbitos (BORGES *et al.*, 2023).

A análise de cenários alternativos mostra que, se compararmos um cenário contrafactual sem vacinação com a antecipação da campanha de vacinação em apenas quatro semanas, teríamos a redução de pelo menos 220 mil hospita-

lizações e 81 mil mortes na faixa etária dos idosos. Se o início da imunização tivesse ocorrido oito semanas antes, os números poderiam ter alcançado cerca de 272 mil e 105 mil, respectivamente. Esses cenários não são irreais, visto que os impactos da imunização só são significativos após uma parte significativa da população-alvo ser imunizada e isso só ocorreu no final do primeiro semestre de 2021. Além disso, é importante pontuar que esses resultados se referem somente aos efeitos diretos da vacinação nos idosos, desconsiderando benefícios indiretos, como a redução da transmissão do vírus (BORGES *et al.*, 2023).

Estima-se que, nos primeiros sete meses da campanha de vacinação contra a Covid-19 no Brasil, mais de 165 mil pessoas com 60 anos ou mais deixaram de ser hospitalizadas graças à imunização. Além disso, se a vacinação tivesse começado mais cedo, aproximadamente 104 mil hospitalizações adicionais poderiam ter sido evitadas. Outros estudos ainda revelam que medidas intensas de controle por meio de intervenções não farmacológicas e a antecipação da vacinação teriam reduzido o número acumulado de infecções até o final de 2020, além de adiar o pico da doença (FERREIRA *et al.*, 2023).

Ao comparar o período de 1º de janeiro a 29 de agosto de 2021 com um cenário hipotético sem vacinação, foi constatado que a campanha foi responsável por evitar pelo menos 167.914 hospitalizações e 58.644 mortes entre idosos (FERREIRA *et al.*, 2023). Com a aceleração da distribuição da vacina no Brasil, haveria uma mitigação de impactos negativos na população em geral, bem como na população idosa, que é uma parcela de risco para casos graves de Covid-19 (FERREIRA *et al.*, 2023; SANTOS *et al.*, 2023; BORGES *et al.*, 2023).

Os dados analisados evidenciam a importância de políticas públicas rápidas e coordenadas em situações de crises sanitárias, além de constituírem um significativo argumento na luta contra a hesitação vacinal, evidenciando o quanto as vacinas contribuem com a redução do número de óbitos quando aplicadas em larga escala.

Fatores preditivos de gravidade

Conlin *et al.* (2025) apresenta uma análise sobre preditores de progressão de gravidade em casos de Covid-19 leve ou moderada até quadros graves, em pacientes ambulatoriais no Brasil. Como resultado, este estudo demonstrou que os fatores mais fortemente relacionados com o agravamento do quadro clínico dos pacientes foram idade avançada (OR: 1,03; IC: 95%, variando de 1,02-1,04), IMC maior ou igual a 30 (OR: 1,6; IC: 95%, variando de 1,3-2,0), diabetes mellitus (OR: 1,4; IC: 95%, variando de 1,1-1,7), doença renal crônica (OR: 1,9; IC: 95%, variando de 1,2-3,1), dispneia (OR: 2,0; IC 95%, variando de 1,7-2,5) e SpO2 (nível de oxigênio arterial) abaixo de 96% (OR: 1,7; IC 95%, variando de 1,3-2,2).

O estudo reforça que o aumento da idade está relacionado a uma maior probabilidade de desfechos desfavoráveis, em consonância com a literatura internacional. A obesidade também se destacou como fator de risco relevante no contexto da Covid-19, já que o excesso de adiposidade está relacionado a alterações na função pulmonar, resposta inflamatória exacerbada e distúrbios metabólicos, o que compromete a capacidade do organismo de combater infecções virais. Ademais, diabetes mellitus e doença renal crônica demonstraram significativo aumento na gravidade da patologia, visto que são condições crônicas associadas a disfunções imunológicas, que comprometem a capacidade do sistema imunológico de reagir a infecções.

Além disso, a dispneia e a queda da saturação periférica de oxigênio também foram fatores importantes no aumento da gravidade do quadro, uma vez que indicam um possível comprometimento pulmonar precoce. Dessa maneira, o conhecimento destes preditores é fundamental para a priorização dos pacientes no momento do atendimento ambulatorial e na decisão por internação hospitalar, possibilitando intervenções precoces e redução da morbimortalidade associada à Covid-19.

Implicações dos resultados

Os principais resultados, em suma, demonstram que a resposta imune ao SARS-CoV-2 é complexa, envolvendo imunidade inata e adaptativa, apesar dos mecanismos de evasão viral. A vacinação, por sua vez, provou-se altamente eficaz na prevenção de casos graves e mortes, com proteção duradoura após a série inicial. As doses de reforço, sobretudo as heterólogas, aumentaram ainda mais essa proteção. Além disso, a vacinação beneficiou especialmente pacientes com fatores de risco, como diabetes e IMC elevado. Por fim, apesar de ter tido impacto significativo, a implementação mais rápida do programa de vacinação brasileiro poderia ter evitado mais mortes e hospitalizações.

CONCLUSÃO

A análise da resposta imunológica ao SARS-CoV-2 evidencia a complexidade das interações entre o vírus e o sistema imune humano. A coordenação eficaz entre as células T CD4+ e CD8+ está associada a desfechos clínicos mais favoráveis, enquanto os mecanismos de evasão viral, como a modulação do MHC-I e a inibição da resposta inicial de interferons, contribuem para a gravidade da doença e a persistência viral. A resposta inflamatória exacer-

bada, frequentemente observada em casos graves, reforça a importância do equilíbrio imunológico na contenção da infecção.

Nesse contexto, as vacinas contra a Covid-19, especialmente as de mRNA, demonstraram papel fundamental na mitigação da pandemia, reduzindo significativamente a incidência de casos graves e óbitos, mesmo diante da emergência de variantes como a Gamma e a Delta. A eficácia sustentada das vacinas, potencializada pelas doses de reforço, em especial as heterólogas, foi particularmente benéfica para indivíduos com fatores de risco, como idade avançada, diabetes e obesidade.

Concluindo, os estudos reforçam que uma implementação mais ágil e abrangente do programa de vacinação no Brasil poderia ter evitado um número maior de hospitalizações e mortes. Esses achados destacam não apenas a importância da imunização em massa, mas também a necessidade de estratégias de saúde pública mais coordenadas em futuras emergências sanitárias.

Diante da complexidade da resposta imune ao SARS-CoV-2 e dos avanços obtidos com a vacinação, diversas frentes de pesquisa permanecem abertas e são essenciais para o enfrentamento de futuras variantes e infecções. Um dos principais focos deve ser o aprofundamento na compreensão dos mecanismos de evasão imunológica viral, especialmente aqueles que afetam a apresentação de antígenos e a sinalização

de interferons. Estudos funcionais sobre proteínas virais, como Orf6 e Orf3b, podem revelar novos alvos terapêuticos para modular a resposta imune de forma mais eficaz.

Além disso, a investigação sobre mecanismos imunológicos que levam a ativação de uma tempestade de citocinas exacerbada, evento observado em casos graves, pode contribuir para evitar essa resposta em infecções parecidas. A resposta inflamatória exacerbada, quando desregulada, leva a danos teciduais e falência de órgãos. No entanto, em um contexto controlado, a ativação coordenada de citocinas pró-inflamatórias pode ser benéfica para a eliminação rápida de patógenos, especialmente em infecções crônicas ou de difícil erradicação.

Estudos futuros podem explorar como modular seletivamente essa resposta, ativando vias inflamatórias específicas de forma temporária e localizada. Dessa forma, poderíamos combater novas infecções ao impulsionar a resposta imune inata e adaptativa sem causar efeitos colaterais sistêmicos.

Por fim, estudos de modelagem epidemiológica e análises de custo-efetividade podem orientar políticas públicas mais eficientes, considerando não apenas a eficácia clínica das vacinas, mas também sua distribuição e o impacto social de sua implementação. A integração entre imunologia, virologia, saúde pública e ciência de dados será fundamental para enfrentar os desafios futuros com maior preparo e resiliência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORGES, M.E. *et al.* Preventable COVID-19 cases and deaths by alternative vaccination and non-pharmacological intervention policies in Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, e230054, 2023. doi: 10.1590/1980-549720230054.

CONLIN, K. *et al.* Predictors of severity of SARS-CoV-2 infections in Brazil: Post hoc analyses of a randomised controlled trial. *Vaccine*, v. 45, 2025. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126582.

FERREIRA, L.S. *et al.* Estimating the impact of implementation and timing of the COVID-19 vaccination programme in Brazil: A counterfactual analysis. *The Lancet Regional Health Americas*, v. 17, p.100397, 2023. doi: 10.1016/j.lana.2022.100397.

GUIHOT, A. *et al.* Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01662.

SANTOS, C.V.B. *et al.* The effectiveness of COVID-19 vaccines against severe cases and deaths in Brazil from 2021 to 2022: a registry-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 20, p.100465, 2023. doi: 10.1016/j.lana.2023.100465.

SHAHID, Z. *et al.* COVID-19 pandemic: the delta variant, T-cell responses, and the efficacy of developing vaccines. *Virology Journal*, v. 71, p. 377, 2022. doi: 10.1007/s00011-022-01555-5.

SILVA, M.J.A. *et al.* Hyperinflammatory response in COVID-19: a systematic review. *Viruses*, v. 15, n. 2, p. 553, 2023. doi: 10.3390/v15020553.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 7

INFECÇÕES VIRAIS CRÔNICAS E O PAPEL DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

VICTÓRIA BISCAGLIA NEVES¹
GIOVANA RECKERS DE OLIVEIRA¹
MARIAH RAUBER PEDRO¹
RAPHAELA KOLLER ALVES¹
KEVIN PILGER¹
ANA LAURA CHITOLINA MAGALHÃES¹
MARIA EDUARDA SCHNEIDER LAU¹
MARCOS VINÍCIUS MORONTE STURMER¹
ISADORA BARCELLA GLASHORESTER¹
LÍVIA BORBA D'AVILA DA SILVA¹
LEONARDO ZORZAN DA LUZ NASCIMENTO¹

1. Discente - Medicina na Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS.

Palavras-chave

Infecções Virais; Sistema Imunológico; Infecções Crônicas.

DOI: 10.59290/0020002598

INTRODUÇÃO

As infecções virais são doenças causadas pela entrada e replicação de vírus no organismo humano, utilizando-se de diferentes vias de transmissão, como vias respiratórias, contato sexual, contato com superfícies contaminadas ou vetores hematófagos. Esses agentes apresentam tropismo celular específico, infectando determinados tipos celulares, o que influencia diretamente as manifestações clínicas e o prognóstico das infecções. Diferente das infecções agudas, em que a eliminação viral ocorre de maneira eficiente e transitória, as infecções virais crônicas instauram um estado prolongado de ativação imunológica, frequentemente associado a processos inflamatórios persistentes e disfunções orgânicas, como ocorre nas hepatites virais e na infecção pelo HIV. Essa condição representa um desafio importante para a homeostase imunológica, exigindo respostas coordenadas, específicas e sustentadas do sistema imune. Nesse cenário, diversos mecanismos de evasão viral dificultam a eliminação completa do agente. Muitos vírus produzem proteínas que interferem na ativação imunológica, promovem variações antigênicas que dificultam o reconhecimento por anticorpos previamente formados ou estabelecem infecções latentes, nas quais o material genético viral permanece silencioso na célula hospedeira, podendo reativar-se sob condições específicas, como na infecção por herpes vírus e pelo HIV.

O sistema imunológico atua nesse contexto de maneira multifacetada, utilizando mecanismos de controle como a regulação de citocinas, a ativação de linfócitos T, a resposta da imunidade inata e a participação da imunidade humoral. A interleucina-21 (IL-21), por exemplo, exerce papel central na hepatite B crônica, potencializando a atividade das células T CD8(+)

produtoras de IFN- γ durante a fase de depuração imunológica (LI *et al.*, 2015). De forma semelhante, os interferons do tipo I, como o IFN- α peguillado, desempenham papel fundamental na resposta virológica rápida da hepatite C crônica, influenciando a expressão de citocinas como o IP-10 (LEE *et al.*, 2017).

As respostas adaptativas são igualmente determinantes. Na hepatite C, a presença de respostas robustas de células T CD4+ específicas para antígenos virais está relacionada ao sucesso terapêutico com interferon-alfa (HOFFMANN *et al.*, 1995). Na hepatite B, verifica-se maior densidade de linfócitos T CD8+ intra-lobulares em pacientes com menor replicação viral, embora o dano hepático esteja mais associado à expressão de Fas-L por células de Kupffer do que propriamente à quantidade dessas células T CD8+ (TANG *et al.*, 2003). Além disso, a imunidade inata, particularmente a atividade das células *natural killer* (NK), também possui papel relevante na contenção viral. Crianças com hepatite C crônica, por exemplo, apresentam menor frequência de células NK CD56Dim, com correlação negativa com a carga viral (NAFADY *et al.*, 2018). Além disso, a deficiência na atividade citotóxica dessas células prejudica a resposta imunológica em casos de coinfeção, como tuberculose associada a infecções virais crônicas, como o HHV-2 (KARALIAN, 2009).

Por fim, a imunidade humoral desempenha um papel complementar na modulação da carga viral. Na infecção crônica por HIV-1, a cinética de anticorpos dirigidos contra antígenos virais como gp120 e p24 reflete a capacidade do sistema imune de influenciar o *viral set point*. Respostas humorais precoces e intensas associam-se a melhor controle viral, ainda que a atividade neutralizante permaneça limitada (TRKOLA *et al.*, 2004). Nesse sentido, a complexidade das

infecções virais crônicas evidencia a importância da integração entre as respostas imunes inata e adaptativa, destacando o papel essencial de mecanismos específicos, como a modulação de citocinas, a atividade citotóxica, a produção de anticorpos e a memória imunológica na contenção desses patógenos persistentes.

MÉTODO

Este estudo contempla uma revisão analítica da literatura científica, realizada com o intuito de investigar a relação entre infecções virais crônicas e a resposta imunológica do paciente hospedeiro. Foram adotados como critérios de inclusão artigos científicos publicados entre os anos de 2015 e 2025, com ênfase em revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos experimentais que abordam infecções virais crônicas, incluindo HIV, hepatites virais, HPV, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr, bem como suas interações com o sistema imunológico humano. Foram priorizados trabalhos que explorassem: resposta imune inata e adaptativa, mecanismos de evasão viral, implicações clínicas, como imunossupressão, inflamação persistente e desenvolvimento de neoplasias, além de avanços terapêuticos, como imunoterapias e vacinas. Como critérios de exclusão, desconsideramos estudos anteriores a 2015, pesquisas conduzidas baseadas exclusivamente em modelos animais sem correlação clínica relevante, publicações centradas em infecções virais agudas ou doenças autoimunes sem processos infecciosos, artigos com metodologia inadequada, ausência de dados conclusivos, artigos de opinião e comentários.

As variáveis analisadas nos estudos incluem tipo de vírus envolvido, padrão de resposta

imune do hospedeiro, presença de mecanismos de escape imunológico, uso de abordagens terapêuticas específicas e desfechos clínicos relacionados à progressão da doença e complicações imunológicas. Também foram considerados indicadores críticos a estimativa de vida do paciente, surgimento de neoplasias associadas e a eficácia dos tratamentos durante o curso da infecção. A seleção de documentos utilizados na elaboração desse artigo foi realizada por meio das bases de dados PubMed e UpToDate, reconhecidas por sua confiabilidade em pesquisas médicas. A identificação de publicações elegíveis para análise crítica seguiu uma estratégia de pesquisa estruturada, analítica e sistemática. Foram utilizados descritores e ferramentas de filtragem, permitindo o refinamento dos resultados de acordo com o objetivo do estudo.

Mediante a plataforma PubMed, a busca iniciou com o termo “*viral infections*”, com um total de 1.437.425 registros. Em seguida, foram adicionados os descritores “*chronic*”, resultando em 139.489 publicações, e “*immune system*”, que recuperou 18.966 artigos. Além disso, foi feita a aplicação do filtro de período de 2015 a 2025, que reduziu o total para 7.053. Posteriormente, foram aplicados os filtros “*free full text*”, obtendo 5.034 estudos, e “*clinical trial*” que refinou a pesquisa para 135 publicações. Inserimos o filtro “*systematic review*”, com 171 achados e “*meta-analysis*” que gerou 176 resultados. Por fim, o descritor “*immunosuppression*” foi incorporado à estratégia, o que resultou em 26 artigos restantes. Após a leitura crítica e a filtragem por tema e relevância clínica, foram selecionados 5 artigos principais para análise aprofundada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos imunológicos em infecções crônicas

Ao entrar em contato com um corpo estranho, tal como os vírus, é desencadeada no organismo humano uma resposta imunológica de combate a esses invasores. Em infecções agudas, essa resposta é normalmente rápida e eficaz; todavia, nas infecções crônicas os mecanismos de evasão, isto é, de escape dos vírus, dificultam e prolongam o controle da infecção. Assim, o sistema imunológico humano não consegue erradicar o corpo estranho completamente, atuando então no controle da sua proliferação. O sistema imunológico é composto por diversas células de defesa contra essas infecções crônicas, as quais atuam de forma integrada, comunicando-se por estímulos químicos, como citocinas.

Para contextualizar, é imprescindível compreendermos as diferenças entre o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo. O inato é determinante para as respostas rápidas e imediatas, uma vez que ele não é específico, combatendo qualquer invasor e construindo uma rede de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que detectam estruturas microbianas conservadas (CARTY *et al.*, 2021). Ele inclui os macrófagos, células fagocitárias, que, através da endocitose, englobam e destroem o organismo a ser combatido, atuando na fase inicial da resposta imune, juntamente com as células dendríticas, as quais ativam os linfócitos T, coordenando o início da resposta imunológica adaptativa. O sistema imunológico adaptativo é mais específico e, portanto, mais eficaz na eliminação de invasores; ele compõe os linfócitos B, que produzem anticorpos específicos contra antígenos de patógenos, os neutralizando, e os linfócitos T, divididos em T cito-

tóxicos e T auxiliares, os quais atacam e eliminam células infectadas e desencadeiam a resposta imunológica, estimulando as demais células do sistema e impedindo a replicação viral (SIMMONS *et al.*, 2022).

Os vírus são responsáveis por uma variedade de doenças no corpo humano, desenvolvendo formas de resistência contra o sistema imune, as quais acarretam infecções crônicas, como no caso do vírus da HIV e da hepatite C. Assim, ambas doenças são causadas por vírus de alta carga adaptativa, escapando das respostas imunes mediante suas formas de mutação e de evasão, ocasionando infecções de difícil combate e, portanto, crônicas.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o invasor responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida, popularmente conhecida como AIDS, e geralmente tem a sua disseminação pela via sexual, mas também pode ser transmitido de mãe para filho. Esse vírus ataca principalmente células T CD4+, macrófagos e células dendríticas, essenciais para a resposta imunológica (MASENGA *et al.*, 2023). Dessa forma, métodos específicos de combate são necessários. As células dendríticas são a primeira etapa de defesa contra o HIV e elas apresentam antígenos essenciais para a luta contra o patógeno, estimulando uma resposta imune adaptativa pela ação de linfócitos T e pela secreção de citocinas após o reconhecimento do antígeno, que realizam a comunicação de células do sistema imunitário. Os macrófagos também são células fundamentais na luta contra tal vírus, uma vez que englobam e eliminam partículas virais e células infectadas, sendo essenciais para a resposta imune inata. Eles funcionam a partir de uma superfície de proteínas, nomeadas receptores de reconhecimento de padrões (TLRs), que funcionam como sensores que identificam padrões específicos nos patógenos,

chamados PAMPs (moléculas associadas a patógenos). À medida que um PAMP encontra um TLR, são ativadas vias de sinalização dentro da célula hospedeira, as quais irão excitar o NF- κ B e os fatores reguladores do interferon (IRFs). Dessa maneira, os NF- κ B atuam no controle da produção de substâncias atreladas à inflamação e à resposta imunológica e os IRFs regulam a produção de interferons, proteínas que auxiliam no combate ao vírus (MASENGA *et al.*, 2023). Além disso, os macrófagos também ativam os inflamassomos para impedir a replicação viral na infecção aguda, os quais são acionados após o contato com os PAMPs e agem na maturação da interleucina, levando à morte celular apoptótica (SIMMONS *et al.*, 2022).

Por fim, outro fator crucial para a resposta imune é a autofagia provocada pelos macrófagos, o qual quebra e degrada porções do citoplasma, como as partículas virais. Enfim, mesmo sendo o alvo principal do HIV, as células T CD4+, ao serem infectadas, liberam vias de sinais químicos com a ativação de proteínas quinases C, as quais vão estimular a expressão de citocinas e de quimiocinas pró-inflamatórias, ativando diversas células imunitárias (MASENGA *et al.*, 2023).

No caso da hepatite C, o vírus desencadeia um mimetismo molecular, imitando proteínas do hospedeiro, além de obter uma capacidade mutacional elevada nas regiões de reconhecimento das células T, fato que consequentemente dificulta o seu combate nos hepatócitos, podendo causar danos no fígado, como cirrose ou câncer (GOH *et al.*, 2024). Nessa circunstância, na resposta imune inata, os macrófagos e as células dendríticas agem no reconhecimento viral, produzindo substâncias, os interferons, para limitar a replicação do patógeno. Já na resposta adaptativa, a indução de respostas de células T CD4 + e CD8 + específicas para o vírus, são fortes e amplamente direcionadas para detectar

e destruir as partículas do invasor, enquanto as células B produzem de anticorpos específicos que agem fortemente para o combate desse vírus (LAPA *et al.*, 2019).

Evasão imunológica em infecções virais crônicas

A análise de mecanismos que contribuíram para a coevolução dos vírus com os hospedeiros como fundamento de incrementar a adaptabilidade e escapar das respostas imunológicas permite evidenciar as particularidades de cada via de adaptação formulada como estratégias sofisticadas de antagonizar ativamente a resposta imune do hospedeiro. Nesse sentido, é de suma importância o esclarecimento a respeito do funcionamento e dos possíveis reflexos gerados diante de uma exposição do sistema imune aos mecanismos de evasão imunológica. Por conseguinte, esse esclarecimento pode ser obtido por meio de comparações qualitativas e quantitativas entre os mecanismos utilizados para evasão imunológica e quais as principais vias de fuga das respostas imunológicas.

Mimetismo molecular

Dentre os variados métodos de escape das respostas imunológicas, cabe mencionar o mimetismo molecular, uma forma comum dos vírus se adaptarem a partir da mimetização de proteínas do hospedeiro. Esse método de adaptação é habitual entre os vírus das famílias Herpesviridae e Poxviridae. Por fim, esse mecanismo de evasão pode proporcionar sérias complicações no hospedeiro, tendo em vista que as proteínas-alvo da mimetização consistem em proteínas relacionadas à replicação celular, inflamação, cromossomo X e células tóxicas (MAGUIRE *et al.*, 2024).

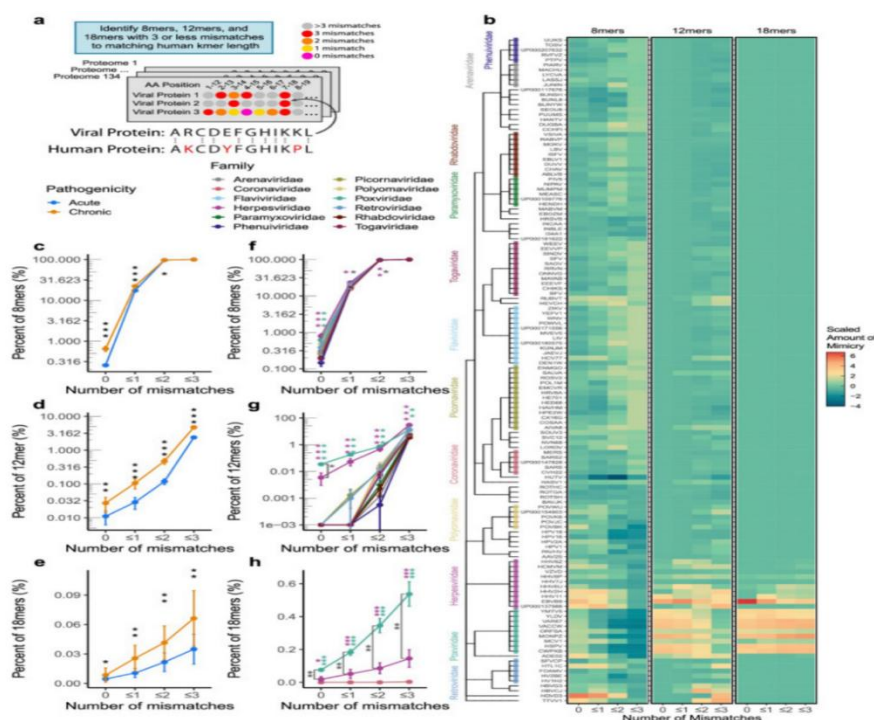
Nesse contexto, um estudo avaliou 134 proteomas de todos os vírus humanos existentes para mimetismo molecular linear curto com

proteínas humanas, compreendendo uma das maiores triagens virais até o momento. Os resultados mostrados ampliam o conhecimento atual sobre as taxas de mimetismo, visto que estudos anteriores se concentraram principalmente em um número limitado de patógenos ou mimetizadores previstos para se ligarem a haplótipos HLA comuns. Das evidências desse estudo, concluiu-se que os vírus das famílias Herpesviridae (por exemplo, EBV, CMV, HSV, Varicella Zoster) e Poxviridae (por exemplo, Monkeypox, Orfivirus, Molluscum contagiosum) apresentam mimetismo linear curto significativamente maior em relação a todos os outros vírus. Além disso, considerando a pressão evolutiva, também foi observado que o mimetismo para proteínas dos autossomos e do cromossomo X foi significativamente maior do que para proteínas do cromossomo Y, o que ofereceria menos benefício evolutivo ao vírus

por existir em apenas aproximadamente metade da população humana (MAGUIRE *et al.*, 2024).

Para a formulação desse estudo foi realizada uma investigação sistemática da taxa de mimetismo molecular em vírus que infectam humanos em que foram questionados 134 proteomas virais quanto à porcentagem de correspondência de aminoácidos (AA) 8mers, 12mers e 18mers entre proteínas humanas e virais com até três incompatibilidades. O comprimento de AA avaliado (k-mer) foi motivado pelo comprimento conhecido de epítomos reconhecidos por células T, que variam em média de 8 a 12 AA para células T CD8+ e 18 a 24 AA para células T CD4+. Logo, foi constatado que a relação filogenética entre patógenos e a quantidade relativa de mimetismo foi semelhante para 8mers, 12mers e 18mers entre espécies virais intimamente relacionadas (MAGUIRE *et al.*, 2024).

Figura 7.1 Mimetismo molecular entre vírus que infectam humanos



Legenda: **a)** Esquema experimental e exemplo de alinhamento proteômico de 12mer AA. No total, 134 proteomas virais que infectam humanos foram rastreados para identificar k-mers AA de 8mer, 12mer e 18mer com 3 ou menos incompatibilidades com um k-mer humano correspondente; **b)** Mapa de calor de porcentagens escalonadas de mimetismo para 8mer, 12mer e 18mer com 3 ou menos incompatibilidades, com vírus alinhados por taxonomia. As porcentagens de k-

mers foram escalonadas separadamente para cada incompatibilidade e combinação de comprimento de k-mer; Porcentagem de **c**) 8mers virais, **d**) 12mers e **e**) 18mers com $0, \leq 1, \leq 2$ e ≤ 3 incompatibilidades entre vírus que infectam aguda e cronicamente; Porcentagem de **f**) 8mers virais, **g**) 12mers e **h**) 18mers com $0, \leq 1, \leq 2$ e ≤ 3 incompatibilidades entre diferentes famílias virais. Famílias virais somente mostradas em (**f** – **h**) se contiverem pelo menos 5 espécies; Para (**c** – **h**), estrelas pretas indicam comparações entre vírus crônicos e agudos, estrelas magenta e verdes indicam comparações dos Herpesvírus e Poxvírus contra todos os outros vírus, estrelas cinza escuro indicam comparação entre Herpesvírus e Poxvírus. O teste de Kruskal–Wallis foi usado para comparação multigrupo, e o teste de soma de postos de Wilcoxon (bilateral) para comparação pareada. Barras de erro denotam média $\pm$ erro padrão da média. Todos os valores de p ajustados para testes de hipóteses múltiplas usando correções de Benjamini-Hochberg (* p.adj $\leq 0,05$, ** p.adj $\leq 0,01$, *** p.adj $\leq 0,001$). Para vírus crônicos (**c** – **e**) $n = 25$ e vírus agudos $n = 103$, e para (**f** – **h**) Arenaviridae $n = 5$, Coronaviridae $n = 5$, Flaviviridae $n = 12$, Herpesviridae $n = 10$, Paramyxoviridae $n = X$, Phenuiviridae $n = 5$, Picornaviridae $n = 13$, Polyomaviridae $n = 5$, Poxviridae $n = 9$, Retroviridae $n = 5$, Rhabdoviridae $n = 9$, Togaviridae $n = 11$. Os dados de origem são fornecidos como um arquivo de dados de origem. **Fonte:** MAGUIRE *et al.*, 2024.

Variação antigênica e alteração do envelope viral

Contudo, além da mimetização molecular, a variação antigênica e a alteração do envelope viral também se apresentam como estratégias comuns para evasão imunológica utilizadas por diversos vírus, como o HIV e o HBV. Por meio dessa estratégia, os vírus podem expressar um complexo de envelope que limita o acesso a anticorpos. A partir disso, é estabelecido um mecanismo fundamental para escapar da resposta imune do hospedeiro diante da capacidade do vírus modular seus perfis antigênicos. No contexto do HBV, a exposição sustentada a níveis elevados de antígenos virais, notadamente o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e o antígeno e da hepatite B (HBeAg), tem sido intimamente associada ao fenômeno de exaustão de células T durante a infecção crônica por hepatite B (CHB). Essa condição resulta da estimulação antigênica prolongada, levando a um declínio progressivo na funcionalidade das células T e uma resposta imune prejudicada contra o vírus (ESLAMI *et al.*, 2025).

Latência e integração

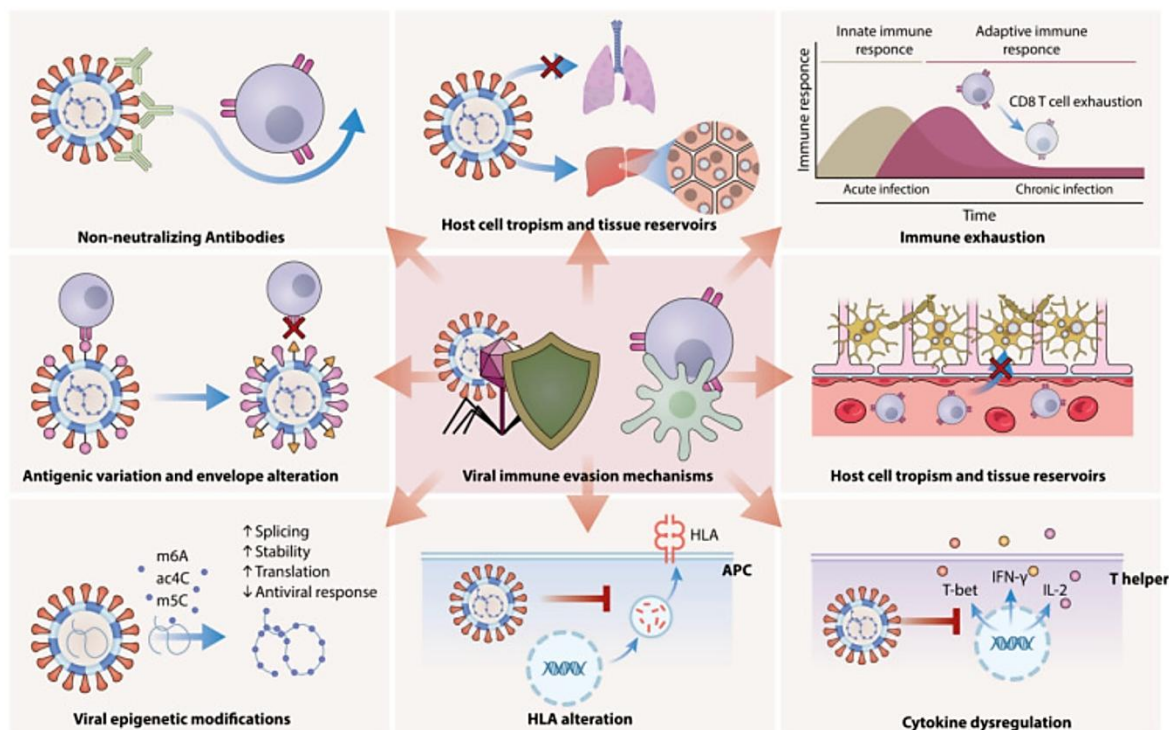
As principais estratégias empregadas pelos vírus durante infecções crônicas incluem replicação contínua, latência com potencial para reativação e integração no genoma do hospedeiro. A latência é um estado reversível de infecção viral não produtiva dentro das células, o qual

permite que os vírus escapem do sistema imunológico e permaneçam sem serem detectados. A latência viral é influenciada por vários fatores virais, pelas características do tipo de célula infectada (como neurônios ou células mieloides) e pelas respostas inatas e adaptativas do hospedeiro. Durante essa fase, os vírus podem infectar células hospedeiras não permissivas ou semipermissivas e persistir em tecidos “imunoprivilegiados”, como o cérebro, a retina e os rins. Por exemplo, os vírus do herpes (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV) estabelecem latência em tipos específicos de células (neurônios, células mieloides, células B) e podem reativar e causar inflamação do SNC e distúrbios imunológicos oculares. O CMV estabelece latência nas células hematopoiéticas, tornando-as inativas ou anérgicas, o que, por sua vez, promove maior latência. O citomegalovírus humano (HCMV) produz microRNAs que regulam vários processos em células infectadas, contribuindo para a patogenicidade do HCMV e a latência viral. O HIV-1 permanece em uma forma transcricionalmente inativa como um provírus dentro do genoma das células de memória das células T CD4+. Essas células de memória não possuem os fatores de transcrição necessários para a replicação viral. Essa capacidade de se integrar ao genoma do hospedeiro e estabelecer latência dificulta os esforços de tratamento e leva à infecção crônica. Ademais, os macrófagos, como as

células T CD4⁺, também são suscetíveis à infecção pelo HIV e desempenham um papel significativo na latência viral e na transmissão de

célula para célula, mesmo em indivíduos submetidos à terapia antirretroviral (ESLAMI *et al.*, 2025).

Figura 7.2 Mecanismos de evasão viral



Legenda: Evasão viral da imunidade do hospedeiro por meio da alteração do HLA, exaustão imunológica e desregulação de citocinas. **Fonte:** ESLAMI *et al.*, 2025.

Os vírus podem suprimir diretamente a resposta imune antiviral do hospedeiro alterando a expressão regulada de moléculas da classe MHC em células apresentadoras de antígenos (APCs). Essa interrupção da apresentação normal de HLA em APCs desempenha um papel crítico em prejudicar o início de uma resposta imune eficaz contra infecções virais. Nesse quesito, infecções virais crônicas são frequentemente associadas à exaustão imune, onde a funcionalidade das células T e a produção de citocinas se tornam desreguladas. Destaca-se também a capacidade de vários vírus desenvolverem mecanismos para contornar a sinalização JAK/STAT, e a sinalização JAK/STAT irregular, a qual está associada à desregulação imune.

Além disso, os vírus possuem várias estratégias distintas para prevenir a morte de células hospedeiras infectadas, incluindo a produção de inibidores de caspases (proteases que clivam proteínas celulares), homólogos de Bcl-2 (proteínas inibidoras de apoptose) e proteínas inibidoras semelhantes a FLICE (FLIPs) (ESLAMI *et al.*, 2025).

No contexto do HIV, o vírus aumenta a expressão de receptores inibitórios como PD-1 e CTLA-4, que são prejudiciais para o funcionamento das células T. Paralelamente, o HIV regula negativamente a expressão de fatores de transcrição e citocinas essenciais para respostas eficazes das células T, incluindo o fator de transcrição T-box (T-bet), IFN- γ e IL-2. Como

resultado, as células T CD4 exauridas mostram capacidade reduzida de proliferar em resposta ao HIV e exibem uma resposta de citocina polifuncional diminuída, principalmente devido à produção reduzida de IL-2. Além disso, as citocinas, como a IL-10, também estão implicadas no fenômeno de exaustão das células T durante a infecção pelo HIV (ESLAMI *et al.*, 2025).

Por sua vez, o HIV pode matar células T auxiliares infectadas, induzindo a apoptose e aumentando os níveis de Fas, FasL e TNF α , ao mesmo tempo que reduz a expressão de Bcl-2 e ativa p53. Nesse sentido, essa perda enfraquece a capacidade do sistema imunológico de produzir citocinas vitais, permitindo que o vírus persista e se replique. Ademais, as proteínas Vpu e Nef do HIV interrompem a ativação de JAK/STAT pelo IFN- α , reduzindo sua eficácia enquanto promovem a degradação do IFN Tipo 1 e suprimem genes estimulados por interferon. No caso de infecção crônica pelo VHB, células T CD8+ específicas do VHB exauridas também expressam múltiplos receptores inibitórios, incluindo PD-1, CTLA-4, 2B4, Tim-3 e o gene 3 de ativação de linfócitos. Essa expressão se assemelha muito aos perfis transcricionais das células T CD8+. Além disso, a secreção diminuída de citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IFN- γ e IL-21, por células T CD4+ específicas do VHB contribui para o esgotamento das respostas das células T CD8+ durante a infecção crônica pelo VHB. A exposição persistente ao antígeno leva à ativação crônica das células T, resultando eventualmente em exaustão (ESLAMI *et al.*, 2025).

Implicações clínicas: imunossupressão, inflamação crônica, desenvolvimento de câncer

A inflamação crônica representa uma resposta imune prolongada e desregulada. Esse es-

tado pode ser induzido por infecções persistentes, exposição contínua a estímulos lesivos, disfunções metabólicas e processos autoimunes. A inflamação crônica caracteriza-se por um recrutamento contínuo de células inflamatórias e pela produção sustentada de citocinas, fatores de crescimento e mediadores pró-oxidantes, resultando em destruição tecidual progressiva, angiogênese patológica e fibrose (SILVA *et al.*, 2016; MENGJI & WEN, 2014).

Esse processo prolongado está na base de várias patologias clínicas, como doenças autoimunes e síndromes metabólicas. Nesses contextos, a inflamação deixa de ser um mecanismo de defesa e passa a gerar prejuízo funcional dos órgãos afetados. Além disso, um ambiente inflamatório constante favorece alterações genéticas e epigenéticas, como mutações induzidas por espécies reativas de oxigênio, que aumentam o risco de transformação celular maligna (MAGUIRE *et al.*, 2024; ESLAMI *et al.*, 2025).

Em indivíduos com infecções crônicas, como o HIV-1, observa-se uma ativação imune sistêmica constante, que persiste mesmo sob terapia antirretroviral. Esse estado inflamatório está associado à disfunção endotelial, desequilíbrio na coagulação e aumento do risco de eventos cardiovasculares e outras comorbidades não infecciosas (SILVA *et al.*, 2016; LEBOUCHÉ *et al.*, 2020). O ambiente inflamatório crônico favorece a carcinogênese por meio da liberação contínua de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, instabilidade genômica e proliferação celular exacerbada. Esse estado estabelece um microambiente permissivo à transformação maligna e ao escape da vigilância imunológica (GRULICH *et al.*, 2007; JIANG *et al.*, 2024).

A imunossupressão é definida como a condição na qual o sistema imune apresenta função

reduzida ou ineficaz. Essa conjuntura compromete a capacidade do organismo de reconhecer e responder adequadamente a agentes infecciosos, células tumorais e estímulos antigênicos. A imunossupressão pode ter origem congênita (primária) ou adquirida (secundária), sendo esta última mais prevalente, frequentemente associada ao uso terapêutico de imunossupressores, infecções virais crônicas como o HIV e condições como neoplasias hematológicas (CHEUNG *et al.*, 2023; GRULICH *et al.*, 2007). Clinicamente, indivíduos imunossuprimidos apresentam maior suscetibilidade a infecções oportunistas, como pneumocistose, candidíase invasiva e citomegalovírus, que em pessoas imunocompetentes seriam controladas. Além disso, a imunossupressão interfere negativamente na eficácia vacinal, dificulta a formação de memória imunológica, favorece a reativação de infecções latentes e compromete a vigilância imunológica contra células anormais, o que contribui diretamente para o aumento da incidência de neoplasias (KRAMER, 2025; ALCAMI & KOSZINOWSKI, 2000). Pessoas vivendo em um estado de imunossupressão crônica, como indivíduos com HIV e receptores de transplante de órgãos, apresentam um risco significativamente elevado para certos tipos de cânceres, sobretudo aqueles relacionados a infecções virais oncogênicas. A ausência ou ineficiência da resposta imune não apenas aumenta a frequência desses tumores, mas também modifica sua progressão natural e agressividade (GRULICH *et al.*, 2007; JIANG *et al.*, 2024).

Essa associação entre imunossupressão e oncogênese reforça o papel essencial do sistema imune na detecção e destruição de células transformadas, conceito conhecido como vigilância imunológica. Quando esse mecanismo falha, seja por depleção de linfócitos T CD4+, como no HIV, ou por bloqueio farmacológico da resposta imune em pacientes transplantados, há

um ambiente propício para a evasão tumoral e o desenvolvimento de neoplasias associadas a agentes infecciosos e não infecciosos (TRKOLA *et al.*, 2004; HA *et al.*, 2008). O desenvolvimento de neoplasias malignas está relacionado a processos imunológicos, sobretudo à capacidade do sistema imune de identificar e eliminar células com alterações genéticas. O sistema imune exerce uma função essencial de vigilância contra a carcinogênese, por meio da identificação de células transformadas e sua subsequente destruição por linfócitos T citotóxicos, células NK e mecanismos mediados por citocinas. A falha na vigilância imunológica representa um dos fatores determinantes para a emergência de tumores, especialmente em indivíduos imunossuprimidos (HOFFMANN *et al.*, 1995; TANG *et al.*, 2003).

Estados de imunossupressão comprometem de forma expressiva a detecção e o controle de células neoplásicas. A exposição prolongada a citocinas inflamatórias, o estresse oxidativo e a falência na apoptose contribuem para a progressão tumoral. Esses fatores explicam a alta prevalência de cânceres associados a vírus oncogênicos, como o sarcoma de Kaposi (HHV-8), o carcinoma do colo do útero (HPV), o carcinoma hepatocelular (HBV e HCV) e o linfoma de Burkitt (EBV), em pacientes com imunocomprometimento persistente (KARALIAN, 2009; MAGUIRE *et al.*, 2024). O uso prolongado de imunossupressores está associado ao aumento da incidência de cânceres cutâneos, linfomas e neoplasias gastrointestinais. Esse risco varia conforme o tipo e a intensidade da imunossupressão. Por esse motivo, é visível que a vigilância imunológica contínua desempenha papel protetor essencial e que sua modulação inadequada pode gerar consequências oncológicas relevantes (CHEUNG *et al.*, 2023; GRULICH *et al.*, 2007).

A interação entre imunossupressão, inflamação crônica e desenvolvimento de câncer é um eixo de conhecimento fundamental para o manejo de pacientes imunocomprometidos. A imunossupressão, seja induzida por infecções virais ou por terapias imunossupressoras, compromete a vigilância imunológica, corroborando com o surgimento de infecções oportunistas e neoplasias associadas a agentes virais. Além disso, inflamações crônicas, alimentadas por uma resposta imunológica desregulada, contribuem significativamente para o desenvolvimento de tumores, o que reforça a necessidade de monitoramento contínuo e intervenções terapêuticas para mitigar riscos ao bem-estar do paciente. Assim, a integração de estratégias de imunomodulação e vigilância oncológica é essencial para a promoção da saúde e a prevenção de complicações graves em pacientes imunocomprometidos (ESLAMI *et al.*, 2025; CHEUNG *et al.*, 2023; JIANG *et al.*, 2024).

Avanços terapêuticos

A partir do avanço da ciência, tem-se descoberto que os mecanismos imunológicos possuem algumas particularidades que não se conheciam, mas que são de extrema relevância para tratar infecções virais crônicas. Nesse sentido, baseando-se na relevância desses avanços terapêuticos, destaca-se que as terapias antirretrovirais vêm sendo combinadas com a niacina, bloqueios de moléculas inibidoras, sinais estimulatórios e, ainda, nanopartículas (ESLAMI *et al.*, 2025; LEBOUCHÉ *et al.*, 2020; HA *et al.*, 2008).

As vacinas baseadas em nanopartículas compõem uma alternativa terapêutica de tratamento das infecções virais crônicas, na medida em que as células apresentadoras de antígenos podem encontrá-los mais facilmente. A partir de estudos, nanopartículas de fosfato de cálcio biodegradáveis foram ligadas com flagelina,

TLR5 ligante, que demonstraram um potencial como carregadoras de vacinas, visto que ativaram respostas inatas *in vitro* e *in vivo* (MENGJI & WEN, 2014).

Em alguns casos, nas pessoas com AIDS, a terapia antirretroviral não é suficiente para restabelecer o número de células T CD4, portanto são os “não respondedores imunológicos”, os quais são mais propensos a doenças e comorbidades não relacionadas ao vírus em si. Nesse sentido, investigou-se o uso de niacina (vitamina B3) e percebeu-se que, conjuntamente com a terapia antirretroviral, a vitamina foi capaz de diminuir a ativação imune persistente, já que diminuiu os níveis plasmáticos de quinurenina, mediador de imunossupressão que está relacionado à ativação crônica do sistema imune, o que ajuda a controlar inflamações e eventos imunológicos adversos nesses pacientes (LEBOUCHÉ *et al.*, 2020).

A vacinação terapêutica é muito utilizada para o tratamento de infecções virais crônicas, como o HIV, hepatite B e hepatite C, o que faz com que o corpo seja estimulado a simular a resposta antiviral. Contudo, as células T antivirais geradas durante essas infecções ficam esgotadas funcionalmente, fazendo com que não haja a resposta desejada com a vacinação terapêutica. Nesse sentido, estudos apontaram que há uma sinalização inibitória sustentada do receptor por meio da expressão da proteína PD-1 nas células T, além do antígeno 4 do linfócito T citotóxico e da interleucina-10, uma citocina imunossupressora. Assim, combinar a vacinação terapêutica com o bloqueio dessas moléculas inibitórias e com a implementação de sinais estimulatórios é muito importante para controlar as infecções virais crônicas, aumentando a eficácia da vacinação terapêutica (HA *et al.*, 2008).

CONCLUSÃO

As infecções virais crônicas representam um grande desafio para imunologia e para prática clínica, visto que possuem capacidade de modificar e esquivar-se dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Por meio deste estudo, percebe-se que, diferentemente de infecções agudas, as infecções crônicas ativam o sistema imune, tanto inato quanto adaptativo, de maneira persistente e desregulada, promovendo inflamação crônica, imunossupressão e possível surgimento de neoplasias. A erradicação viral tornou-se um objetivo complexo, considerando que existem estratégias como mimetismo molecular, variação antigênica, latência viral e bloqueio de vias aéreas que permitem aos vírus escaparem da vigilância do sistema imune (ALCAMI & KOSZINOWSKI, 2000; MAGUIRE *et al.*, 2024; MENGJI & WEN, 2014; KRAMER, 2025).

Considerando o plano clínico, observou-se que pacientes com HIV, hepatites virais ou co-infecções somadas à imunossupressão crônica têm comprometimento não apenas na defesa do organismo contra o agente viral, mas também contra células tumorais e infecções oportunistas, o que evidencia o papel crítico da vigilância

imunológica para prevenção do câncer. A persistência de inflamações e o estresse oxidativo geram instabilidade genômica, contribuindo para carcinogênese em indivíduos com imunidade comprometida. Ainda neste cenário, avanços terapêuticos que têm como objetivo a restauração da função imune, como imunomoduladores, vacinas baseadas em nanopartículas, suplementação com niacina e bloqueio de receptores inibitórios, nascem como auspiciosas ferramentas de modulação imunológica e controle de infecções crônicas (GRULICH *et al.*, 2007; JIANG *et al.*, 2024; SILVA *et al.*, 2016; LEBOUCHÉ *et al.*, 2020; ESLAMI *et al.*, 2025; HA *et al.*, 2008; CHEUNG *et al.*, 2023).

Entretanto, a compreensão da complexa interação entre vírus e sistema imunológico é extremamente necessária para o desenvolvimento de diagnósticos e terapias mais eficazes. A aproximação entre pesquisas básicas e clínicas deve ser estimulada para enfrentar os variados desdobramentos das infecções virais crônicas e assegurar melhores desfechos aos pacientes acometidos (KARALIAN, 2009; LI *et al.*, 2015; TANG *et al.*, 2003; TRKOLA *et al.*, 2004; HOFFMANN *et al.*, 1995; LEE *et al.*, 2017; NAFADY *et al.*, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALCAMI, A. & KOSZINOWSKI, U.H. Viral mechanisms of immune evasion. *Trends in Microbiology*, v. 8, p. 410, 2000. doi: 10.1016/s0966-842x(00)01830-8.
- CARTY, A. *et al.* Mindfulness-oriented recovery enhancement vs cognitive behavioral therapy for opioid use and chronic pain: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, v. 3, e2016432, 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0033.
- CHEUNG, W. *et al.* Use of immunosuppression and subsequent cancer incidence: a population-based cohort study. *BMJ Oncology*, v. 2, e000037, 2023. doi: 10.1136/bmjonc-2023-000037.
- ESLAMI, M. *et al.* Deciphering host–virus interactions and advancing therapeutics for chronic viral infection. *Viruses*, v. 17, p. 390, 2025. doi: 10.3390/v17030390.
- GARLAND, E.L. *et al.* Mindfulness-oriented recovery enhancement for chronic pain and prescription opioid misuse: results from a randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, v. 82, p. 448, 2014. doi: 10.1037/a0035798.
- GOH, L. *et al.* Long-term effects of mindfulness-oriented recovery enhancement on opioid misuse and chronic pain: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, v. 7, p. e240117, 2024.
- GRULICH, A.E. *et al.* Cancer incidence in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*, v. 370, p. 59, 2007. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2.
- HA, S.J. *et al.* Manipulating both the inhibitory and stimulatory immune system towards the success of therapeutic vaccination against chronic viral infections. *Immunological Reviews*, v. 223, p. 317, 2008. doi: 10.1111/j.1600-065x.2008.00638.
- HOFFMANN, R.M. *et al.* Mapping of immunodominant CD4+ T lymphocyte epitopes of hepatitis C virus antigens and their relevance during the course of chronic infection. *Hepatology*, v. 21, p. 632, 1995.
- JIANG, Y. *et al.* Cancer risk in people living with HIV and solid organ transplant recipients: a comparative meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2024.
- KARALIAN, M.A. The influence of chronic viral infections on tuberculosis. *Georgian Medical News*, n. 168, p. 63, 2009.
- KRAMER, L.D. Overview of viral infections. *MSD Manuals*, jan. 2025.
- LAPA, D. *et al.* Mindfulness-oriented recovery enhancement for chronic pain and prescription opioid misuse: results from an early-stage randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, v. 87, p. 913, 2019.
- LEE, J.W. *et al.* Immunological dynamics associated with rapid virological response during the early phase of type I interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *PLoS One*, v. 12, e0179094, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0179094.
- LEBOUCHÉ, B. *et al.* Impact of extended-release niacin on immune activation in HIV-infected immunological non-responders on effective antiretroviral therapy. *HIV Research & Clinical Practice*, v. 21, p. 182, 2020. doi: 10.1080/25787489.2020.1866846.
- LI, J. *et al.* Interleukin-21 responses in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, v. 35, p. 134, 2015. doi: 10.1089/jir.2013.0119.
- MAGUIRE, C. *et al.* Molecular mimicry as a mechanism of viral immune evasion and autoimmunity. *Nature Communications*, v. 15, 2024. doi: 10.1038/s41467-024-53658-8.
- MASENGA, S. *et al.* Mindfulness meditation and cognitive behavioral therapy intervention reduces opioid misuse in chronic pain: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, v. 183, p. 738, 2023. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.2622.
- MENGJI, L. & WEN, Y. Interaction of viruses with host immune system and immunomodulation in chronic viral infections. *Virologica Sinica*, v. 29, 2014. doi: 10.1007/s12250-014-3437-7.
- NAFADY, A. *et al.* Peripheral lymphocytes analyses in children with chronic hepatitis C virus infection. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 48, e13004, 2018. doi: 10.1111/eci.13004.
- SILVA, M.C. *et al.* Inflamação e coagulação em pacientes infectados pelo HIV-1. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 20, p. 580, 2016.
- SIMMONS, D. *et al.* Mindfulness-oriented recovery enhancement vs supportive group therapy for co-occurring opioid misuse and chronic pain in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, v. 182, p. 407, 2022.
- TANG, T.J. *et al.* The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *Journal of Viral Hepatitis*, v. 10, p. 159, 2003. doi: 10.1046/j.1365-2893.2003.00412.x.

TRKOLA, A. *et al.* Humoral immunity to HIV-1: kinetics of antibody responses in chronic infection reflects capacity of immune system to improve viral set point. *Blood*, v. 104, p. 1784, 2004. doi: 10.1182/blood-2004-01-0251.

VEIGA, C.G. & THEMBA, N. Hydroxychloroquine, azithromycin and methylprednisolone and in hospital survival in severe COVID-19 pneumonia. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 935370, 2022. doi: 10.3389/fphar.2022.935370.

ZHANEL, G.G. *et al.* Risk versus benefit of using hydroxychloroquine to treat patients with COVID-19. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, v. 2021, p. 5942366, 2021. doi: 10.1155/2021/5942366.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 8

SOROPREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE *TRICHINELLA* *SPIRALIS* EM SUÍNOS (*SUS SCROFA* *DOMESTICUS*) NA EMPRESA METROPOLITANA DO RASTRO QUITO, EQUADOR

FERNANDO ANDRÉS PAZMIÑO GALARZA^{1,2}
GEOMARA GISELA GARCÍA BARRIGA^{2,3}
KARLA ELIZABETH NOVOA MEDINA¹
STEFAN MICHAEL GEIGER⁴

1. Docente – Departamento de Parasitologia da Universidade Central do Equador.

2. Docente – Departamento de Parasitologia da Universidade UTE.

3. Discente – Instituto de Pesquisa e Tecnologia Agroalimentar IRTA.

4. Docente – Departamento de Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Palavras-chave

Trichinella spiralis; Suínos; Risco.

DOI: 10.59290/8311202258

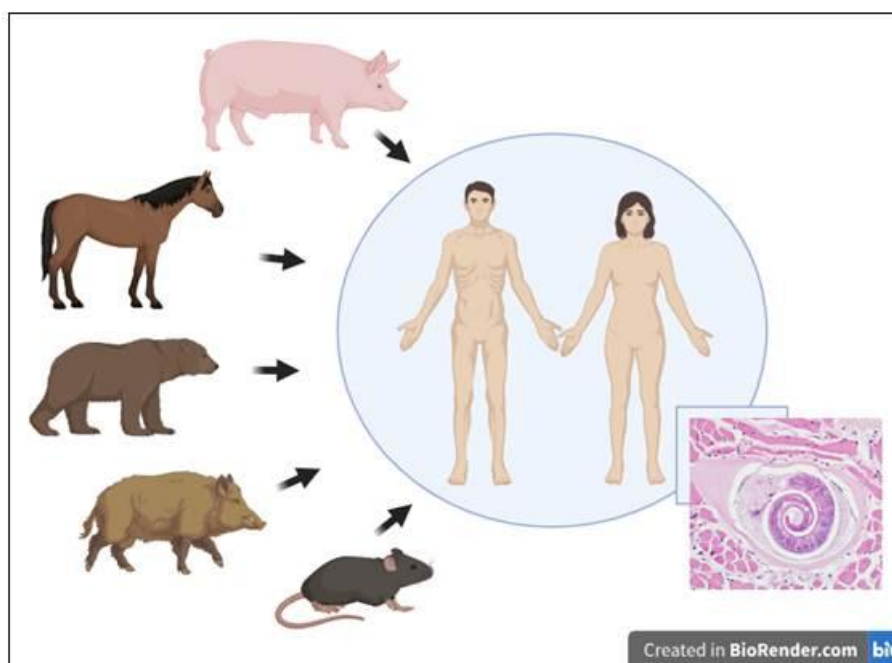
INTRODUÇÃO

Trichinella spiralis é um nematoide parasita intracelular obrigatório, pertencente ao filo Nematoda, classe Enoplea, ordem Trichinellida e família Trichinellidae (POZIO, 2007; BRUSCHI *et al.*, 2014). É o agente etiológico da triquinelose, uma zoonose de importância mundial transmitida principalmente pelo consumo de carne crua ou malcozida contendo larvas viáveis do parasita é um dos principais agentes conhecidos das doenças transmitidas por alimentos (DTA) (OPAS, 2020; RIBICICH *et al.*, 2007). Este helminto apresenta dimorfismo sexual e é caracterizado por possuir três estágios: larva, adultos e larva muscular encapsulada, al-

ternando entre formas adultas no intestino e larvas encistadas nos músculos esqueléticos (MURRELL & POZIO, 2011; DUPOUY-CAMET, 2000).

A infecção afeta principalmente suínos domésticos e silvestres, mas também pode ser encontrada em outros mamíferos carnívoros e onívoros, como javalis, ursos, raposas, roedores e seres humanos, que atuam como hospedeiros acidentais (GOTTSTEIN *et al.*, 2009) (**Figura 8.1**). A distribuição de *T. spiralis* é global, com maior prevalência em regiões onde práticas sanitárias são deficientes, especialmente em áreas rurais da Europa Oriental, América Latina, Sudeste Asiático e algumas partes da África (MURRELL & POZIO, 2011; POZIO, 2001).

Figura 8.1 Transmissão de *T. spiralis* entre diferentes hospedeiros



Fonte: GOTTSTEIN *et al.*, 2009.

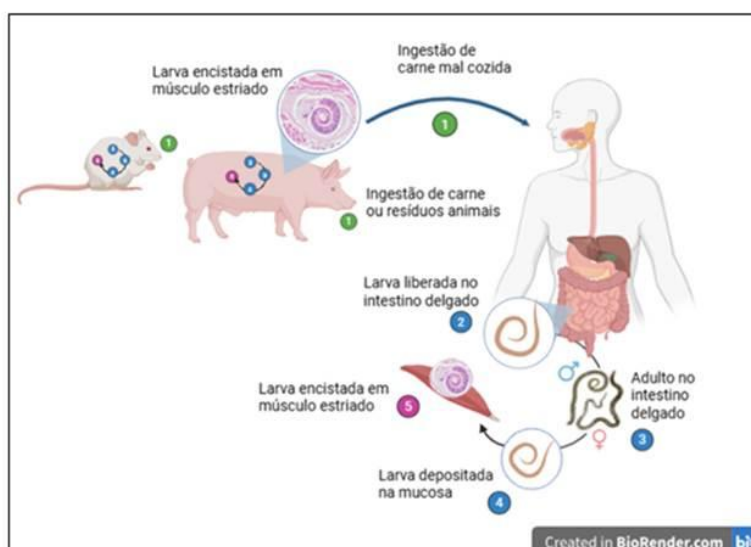
O ciclo biológico de *T. spiralis* é direto e ocorre dentro de um único hospedeiro (parasita auto-heteroxênico), geralmente um mamífero carnívoro ou onívoro. A infecção começa quando o hospedeiro ingere carne crua ou malcozida contendo larvas viáveis encapsuladas

nos músculos. No estômago, o ácido gástrico e enzimas digestivas liberam as larvas da cápsula. As larvas migram para o intestino delgado, onde sofrem quatro mudas e se transformam em vermes adultos em cerca de 2 dias (POZIO & ZARLENGA, 2013).

A cópula ocorre na mucosa intestinal e as fêmeas fecundadas iniciam a liberação de larvas recém-nascidas após aproximadamente 5 a 7 dias da infecção. Essas larvas penetram na mucosa, entram na circulação linfática e sanguínea e migram preferencialmente para os músculos estriados, onde penetram nas fibras musculares (POZIO & ZARLENGA, 2013; POZIO, 2007; POZIO, 2001). Em aproximadamente 15 a 20 dias, a fibra muscular infectada se transforma em uma célula nodriza, que sustenta a larva por anos (**Figura 8.2**).

Durante esse processo, ocorre uma intensa resposta inflamatória e angiogênese ao redor da célula. A larva assume uma forma espiralada e permanece metabolicamente ativa dentro da cápsula. A infecção é mantida quando outro animal consome tecido muscular contendo larvas, perpetuando assim o ciclo. A ausência de um hospedeiro intermediário distingue *T. spiralis* de muitos outros parasitas (POZIO & ZARLENGA, 2013; BRUSCHI *et al.*, 2011; ZARLENGA *et al.*, 2001).

Figura 8.2 Ciclo de vida de *T. spiralis*



Legenda: 1) O hospedeiro ingere carne crua ou malcozida contendo larvas; 2) No estômago, as larvas são liberadas e migram para o intestino delgado; 3) As larvas se transformam em vermes adultos em cerca de 2 dias; 4) A cópula ocorre na mucosa intestinal e as fêmeas fecundadas iniciam a liberação de larvas, que migram para os músculos estriados; 5) As larvas penetram nas fibras musculares e ficam encistadas. **Fonte:** POZIO & ZARLENGA, 2013.

A imunologia da infecção envolve ativação de células do sistema imune inato e adaptativo. A resposta inicial é caracterizada por um infiltrado de eosinófilos, mastócitos e produção de citocinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-13. Há também elevação de IgE e ativação de linfócitos T reguladores, os quais modulam a inflamação (BRUSCHI & CHIUMIENTO, 2011). O reconhecimento das larvas por células dendríticas estimula uma resposta inflamatória controlada, essencial para conter a infecção.

Os sinais clínicos variam de acordo com a carga parasitária e a fase da infecção. Na fase intestinal, os sintomas incluem náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (CAPÓ & DESPOMMIER, 1996). Após alguns dias, inicia-se a fase muscular, caracterizada por febre, mialgia intensa, edema facial, conjuntivite, cefaleia e fraqueza muscular. Em casos graves, pode ocorrer envolvimento cardíaco (miocardite) e pulmonar, além de complicações neurológicas (DUPOUY-CAMET & BRUSCHI, 2007).

O diagnóstico de *T. spiralis* pode ser clínico, epidemiológico e laboratorial. Hemograma geralmente revela eosinofilia acentuada. Testes sorológicos, como ELISA e *Western blot*, são amplamente utilizados para detectar anticorpos específicos contra *Trichinella spp.*, geralmente após duas a três semanas da infecção (ZARLENGA *et al.*, 2011; GOTTSTEIN *et al.*, 2009). Em casos suspeitos, pode-se realizar biópsia muscular para confirmação histopatológica e identificação de larvas (BOIREAU *et al.*, 2000).

A Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA, anteriormente OIE) recomenda o método de digestão artificial como o procedimento oficial para detectar larvas de *T. spiralis* em suínos abatidos. Este método é considerado o mais sensível e eficaz para fins de inspeção sanitária em matadouros. O procedimento inicia-se com a coleta de amostras musculares, geralmente do pilar do diafragma, em quantidade mínima de 1 g por animal, sendo agrupadas em *pools* de até 100 g para análise coletiva (OMSA, 2023).

As amostras são trituradas e submetidas a uma solução digestiva composta por pepsina (1%) e ácido clorídrico (1%) a 46 °C por cerca de 30 minutos, em um digestor mecânico com agitação constante. Após a digestão, o líquido é filtrado e sedimentado por gravidade ou centrifugação. O sedimento resultante é então examinado sob microscópio, buscando-se larvas móveis ou imóveis (GOTTSTEIN *et al.*, 2009; BOIREAU *et al.*, 2000).

Este método permite identificar infecções com cargas larvais baixas, sendo considerado padrão-ouro em muitos países para o controle oficial da triquinelose. Além disso, a OMSA reforça a importância de implementar este teste em programas de monitoramento em estabelecimentos exportadores de carne suína (OMSA, 2023). A execução correta do método exige

pessoal treinado, controle de temperatura e reagentes certificados para garantir a confiabilidade dos resultados (MURRELL & POZIO, 2011).

O tratamento recomendado inclui o uso de anti-helmínticos como albendazol ou mebendazol, eficazes na fase intestinal e nos estágios iniciais da fase muscular. Em infecções graves, corticosteroides são utilizados para controlar a inflamação associada à resposta imune exacerbada (OMSA, 2023; MURRELL & POZIO, 2011; GOTTSTEIN *et al.*, 2009).

A triquinelose já foi registrada em países como Argentina, Chile, Bolívia, Peru e Brasil, onde foram identificados surtos relacionados ao consumo de carne suína ou produtos derivados sem inspeção. A criação de suínos em condições de fundo de quintal, sem controles veterinários e com práticas alimentares inadequadas (como restos de carne), favorece a circulação do parasita nessas regiões (OMSA, 2023; OLIVEIRA & LIMA, 2018; RIBICICH *et al.*, 2007).

Além disso, a presença de animais silvestres suscetíveis contribui para manter um ciclo silvestre de *T. spiralis*, que pode estabelecer uma ponte epidemiológica com animais domésticos e seres humanos. As deficiências na inspeção sanitária, associadas ao consumo cultural de carne malcozida ou embutidos artesanais, aumentam o risco de transmissão (OPAS, 2020; SÁNCHEZ & GUERRERO, 2020).

No Equador, embora a triquinelose não seja considerada uma doença de alta incidência, sua presença é possível devido ao contato entre animais domésticos e a fauna silvestre, especialmente em zonas rurais (REINOSO-PINZÓN *et al.*, 2022; TORRES & VILLACÍS, 2021). A falta de controle sanitário nos abates informais e o consumo de carne sem inspeção oficial representam fatores de risco. Estudos recentes e programas de vigilância buscam identificar a

circulação do parasita e promover medidas de prevenção, como a educação sanitária, o controle da alimentação animal e o cozimento adequado da carne (ECUADOR, 2019).

Portanto, o objetivo deste estudo foi detectar a presença ou ausência de anticorpos contra *T. spiralis* em suínos (*Sus scrofa domesticus*), aparentemente hígidos ou com sintomas associados à doença, por meio de imunoenensaio enzimático ELISA e estimar os fatores de risco associados à apresentação da doença na empresa metropolitana do rastro Quito.

MÉTODO

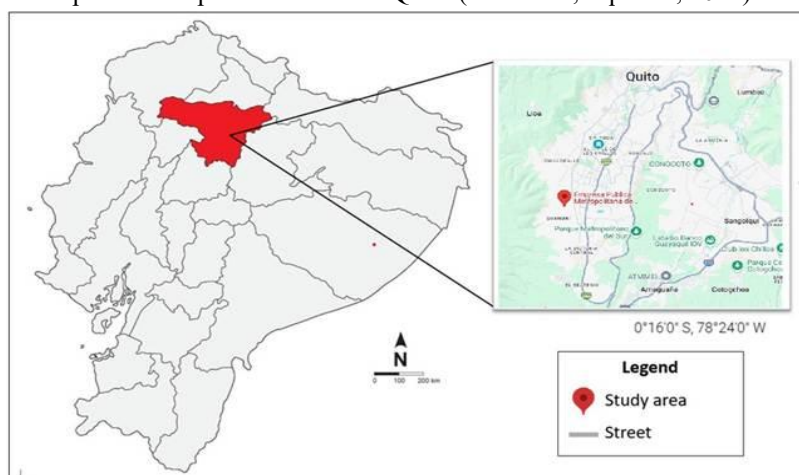
O estudo transversal foi feito na empresa metropolitana do rastro Quito, província de Pichincha, no norte do Equador (**Figura 8.3**). Foram estudadas 385 amostras de sangue coletadas de suínos, antes do abate. Todos os suínos foram selecionados sem distinção de origem, idade, raça ou condição física. Todos os proprietários dos animais deram o seu consentimento para coletar amostras de sangue dos suínos, ademais um documento com informações sobre o estudo foi entregue a cada proprietário voluntário e um consentimento informado.

O estudo atendeu aos critérios de pesquisa envolvendo amostras de animais e foi aprovado

pelo Comitê de Ética Veterinária da Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ). Não foi possível tranquilizar os animais porque é necessário um período de carência antes do abate. Posteriormente, foram coletados 5 ml de sangue de cada animal em frascos sem anticoagulante, por punção da veia jugular. As amostras de sangue foram marcadas e centrifugadas a 2500 rpm para extração do soro e congeladas a -8 °C. Todas as amostras foram analisadas por imunoenensaio enzimático ELISA. Para o processamento, foi utilizado o kit comercial ID Screen *Trichinella* da Innovative Diagnostics, de acordo com o protocolo fornecido.

Os dados dos suínos amostrados (idade, sexo, tipo de alimentação, tipo de criação, alojamento etc.) foram mantidos no registro e assinado um código por mercado no Microsoft Excel através do uso de tabelas dinâmicas. Além disso, utilizou-se o *software* SPSS versão 19.0 para a distribuição de frequências e prevalência. A análise multivariada foi realizada em relação às variáveis determinadas versus aquelas positivas para *T. spiralis*, por meio do cálculo do *odds ratio* (OR), com intervalos de confiança (IC) de 95%. No estudo, todos os valores de p menores que 0,05 ($p < 0.05$) foram considerados estatisticamente significativos.

Figura 8.3 Mapa guia da empresa metropolitana do rastro Quito (Pichincha, Equador, 2024)



Fonte: GEOPORTAL QUITO, 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Soroprevalência

Dos 385 suínos selecionados, 16 foram soropositivos (4,16%, IC 95% 2,9 a 5,4). Nesta investigação, observou-se que os suínos eram positivos para anticorpos *T. spiralis*, o que se pode sugerir que o parasita está presente em suínos das províncias do norte do Equador. Esses resultados diferem de outros estudos como os realizados por Pulido-Villamarín *et al.* (2019) e Chaparro-Gutiérrez *et al.* (2018) na Colômbia. Por outro lado, Ortega-Pierres *et al.* (2000), Pozio (2014), Ribicich (2007) e Pozio (2007) detectaram esta zoonose em suínos da Argentina, Chile e Bolívia, respectivamente com prevalências variadas de 0,1 a 5%. A técnica ELISA foi uma ferramenta útil como mecanismo de triagem, pois apresenta alta sensibilidade e especificidade, que devem ser associadas ao teste de digestão artificial para aumentar a confiabilidade dos resultados (ARRESE *et al.*, 2014) já que muitos estudos que apresentaram valores próximos de zero ou nulos na prevalência estimada possivelmente podem ser devido à utilização de técnicas diagnósticas de baixa sensibilidade que só conseguem determinar quando há altas infestações.

Em relação ao sexo, os suínos machos apresentaram número maior dos positivos 12/312 (3,84%, IC 95% 1,8 a 5,6) que as fêmeas 4/73 (5,47%, IC 95% 3,8 a 7,2). Estudos demonstram que não há uma associação estatisticamente significativa entre infecção por *T. spiralis* e o sexo dos suínos (GOTTSTEIN *et al.*, 2009). Entretanto, alguns autores sugerem maior exposição em machos criados para reprodução prolongada devido ao maior tempo de vida e exposição ambiental, que pode ser um fator de risco (RIBICICH *et al.*, 2007). A raça com maior número de casos positivos foi Lan-

drace 8/103 (7,76%, IC 95% 4,9 a 10,62), seguida do mestizo 6/178 (3,37%, IC 95% 2,1 a 4,5), outro (Yorkshire, Hampshire, Poland China) 1/68 (1,47%, IC 95% 1,12 a 1,82) e Duroc 1/36 (2,78%, IC 95% 2,22 a 3,34). Com relação a esses dados, a maioria das pesquisas indica que fatores de manejo e condições de criação têm maior influência na infecção do que a predisposição racial. No entanto, suínos de raças nativas ou crioulas, frequentemente criados em sistemas de traspatio, demonstram maior exposição ao parasita devido à falta de medidas de biossegurança, o que pode ser erroneamente atribuído à raça (TORRES & VILLACÍS, 2021). Em contrapartida, suínos de raças comerciais, criados em ambientes tecnificados e controlados, apresentam baixa prevalência (POZIO, 2007). Assim, a raça pode atuar como fator indireto, relacionado ao sistema produtivo adotado (GOTTSTEIN *et al.*, 2009). A província de origem que apresentou maior percentual de soropositividade 5,73% (9/157) foi Santo Domingo de los Tsáchilas, Pichincha com 3,47% (4/115), Imbabura 2,85% (2/70) e Cotopaxi 2,32% (1/43) (**Figura 8.4**).

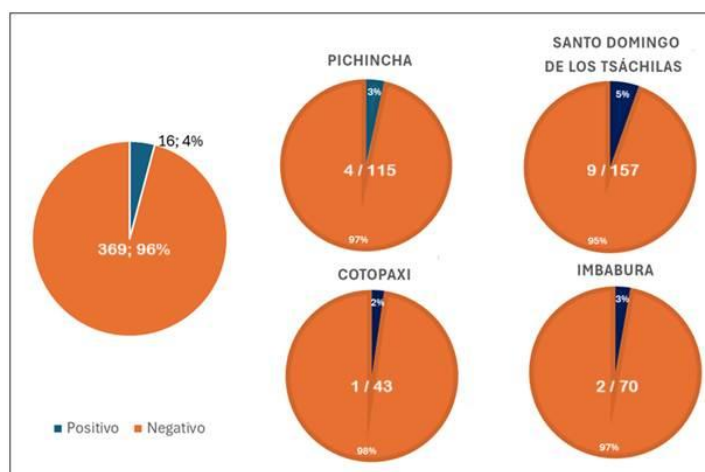
Análise de risco

As informações sobre as características da população de suínos e as análises de regressão logística multivariada das associações entre anticorpos para *T. spiralis* e os diferentes critérios consultados são apresentadas na **Tabela 8.1**. A análise multivariada mostrou que não houve associação com idade, sexo, raça nem com tipo de alojamento, mas constatou-se que a procedência da província de Santo Domingo de los Tsáchilas ($p < 0.05$) foi um fator de risco significativo (OR 2,6, IC 95% 0,8 – 4,45), possivelmente devido ao tipo de criação artesanal que ainda se realiza, onde sobras de carne são incluídas na dieta. Observou-se que os suínos que foram alimentados com desperdício de alimentos

tinham risco maior ($p < 0.010$) de serem soropositivos para *T. Spiralis* do que os suínos que foram alimentados com ração comercial (OR 6,15, IC 95% 3,28 - 11,52). Esses dados mostram uma relação significativa entre a presença

de *T. spiralis* em suínos e o tipo de alimentação utilizada, especialmente quando os animais são alimentados com resíduos de origem animal ou restos de alimentos não tratados.

Figura 8.4 Soroprevalência de *T. spiralis* em suíno abatidos na empresa do rastro Quito (Pichincha, Equador, 2024)



A alimentação com resíduos, particularmente carnes cruas ou malcozidas, favorece a transmissão do parasita, já que as larvas de *T. spiralis* permanecem viáveis em tecidos musculares contaminados (GOTTSTEIN *et al.*, 2009). Suínos criados em sistemas de traspatio, com acesso a lixo ou restos de cozinha, apresentam maior risco de infecção (MURRELL & POZIO, 2011). Em contraste, animais alimentados com rações comerciais balanceadas, produzidas sob controle sanitário, têm risco significativamente reduzido de exposição (POZIO, 2007).

A Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA) recomenda evitar o uso de resíduos alimentares não processados como forma de prevenir a triquinelose em suínos (OMSA, 2023). Além disso, programas de educação e controle alimentar em pequenas produções têm mostrado eficácia na redução de casos (ALUJA *et al.*, 2015). Portanto, a alimentação representa um dos principais fatores de risco modificáveis no controle epidemiológico da *T. spiralis*.

Além disso, os suínos criados de forma artesanal tinham risco maior ($p < 0.010$) de serem soropositivos do que os criados em sistemas técnicos (OR 8,16, IC 95% 4,32 - 14,64). Sistemas de criação artesanal são comuns em zonas rurais da América Latina e Equador e caracterizam-se pela baixa tecnificação, ausência de controle veterinário e práticas inadequadas de manejo. Nesses ambientes, os suínos têm maior contato com resíduos orgânicos, carcaças e até com animais silvestres e roedores, o que aumenta a possibilidade de infecção (ALUJA *et al.*, 2015).

Por tanto, a falta de medidas de biossegurança, como cercas, desinfecção de instalações e controle de roedores, facilita a manutenção do ciclo do parasita (MURRELL & POZIO, 2011). Estudos mostram que a soroprevalência da triquinelose é consideravelmente maior em suínos criados de forma extensiva em comparação aos sistemas intensivos, onde há maior controle sanitário e alimentar (MARTÍNEZ *et al.*, 2016).

Por isso, a criação de traspatio é considerada fator de risco significativo na epidemiologia da *T.*

spiralis, exigindo estratégias de educação e vigilância sanitária nas comunidades rurais (ALUJA *et al.*, 2015).

Tabela 8.1 Análise de regressão logística multivariada

	Variáveis	Total (n)	Soropositivo (n)	Valor p	OR (IC 95 %)
Idade	< 1 ano	7	0	-	Referência
	≥ 1 ano	378	16	0,52	1,14 (0,5–2,19)
Sexo	Feminino	73	4	0,442	0,8 (0,4–1,4)
	Masculino	312	12	-	Referência
Raça	Mestiço	178	6	0,464	1,3 (0,7–2,6)
	Duroc	36	1	0,224	0,96 (0,8–1,1)
	Landrace	103	8	0,512	1,5 (0,6–2,78)
	Outro	68	1	-	Referência
Província de origem	Pichincha	115	4	0,058	1,4 (0,68–2,1)
	Santo Domingo de los Tsáchilas	157	9	0,038*	2,6 (0,8–4,45)
	Cotopaxi	43	1	0,378	1,1 (0,6–1,78)
	Imbabura	70	2	-	Referência
Tipo de criação	Criados de forma artesanal	138	14	0,003**	8,16 (4,32–14,64)
	Criados em sistemas técnicos	247	2	-	Referência
Alojamento	Cubículos com acesso limitado ao exterior	342	11	0,32	1,47 (1,04–2,42)
	Livre acesso ao exterior	43	5	-	Referência
Alimentação	Com desperdício de alimentos	36	12	0,009**	6,15 (3,28–11,52)
	Com ração comercial	294	4	-	Referência

Legenda: *Diferença significativa $p < 0.05$. **Diferença altamente significativa $p < 0.010$.

CONCLUSÃO

A *T. spiralis* é uma doença soroprevalente em suínos abatidos na Empresa Metropolitana do rastro Quito, no Equador, que representa um risco significativo para a saúde em humanos. A detecção de 4,16% de casos positivos sugere baixa circulação do parasita neste ambiente, o que pode estar relacionado a práticas inadequadas de manejo e falta de controle sanitário no

rastro. É crucial implementar programas de vigilância epidemiológica através da implementação de testes de digestão artificial em matadouros, educação para os criadores, melhores condições sanitárias e bem-estar animal. Além disso, são necessários novos estudos que detectem formas larvais ao nível da carne em matadouros e estratégias para minimizar o seu impacto na comercialização de carne suína.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALUJA, A.S. *et al.* Control de enfermedades parasitarias en la producción porcina de traspatio. *Revista de Medicina Veterinaria*, v. 29, p. 101, 2015.
- ARRESE, H. *et al.* Búsqueda de *Trichinella spiralis* en cerdos de crianza no tecnificada en zonas periurbanas de Lima, Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, v. 25, p. 444, 2014.
- BRUSCHI, F. & CHIUMIENTO, L. Immunomodulation in *Trichinella* and trichinellosis. *Parasite Immunology*, v. 33, p. 428, 2011. doi: 10.2174/187153012799279081.
- BOIREAU, P. *et al.* *Trichinella* in horses: an update on epidemiology and laboratory diagnosis. *Veterinary Research*, v. 31, p. 277, 2000. doi: 10.1016/s0304-4017(00)00341-1.
- BRUSCHI, F. & DUPOUY-CAMET, J. Trichinellosis: historical landmarks and state of the art. *Veterinary Parasitology*, v. 201, p. 3, 2014.
- CAPÓ, V. & DESPOMMIER, D.D. Clinical aspects of infection with *Trichinella* spp. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 9, p. 47, 1996. doi: 10.1128/cmr.9.1.47.
- CHAPARRO-GUTIÉRREZ, J. *et al.* Preliminary survey of *Trichinella* spp. in pigs raised under controlled housing conditions in Colombia: 2014–2016. *Parasite*, v. 25, p. 2, 2018. doi: 10.1051/parasite/2018023.
- DUPOUY-CAMET, J. Trichinellosis: a worldwide zoonosis. *Veterinary Parasitology*, v. 93, p. 191, 2000. doi: 10.1016/s0304-4017(00)00341-1.
- ECUADOR. Ministerio de Agricultura y Ganadería del Ecuador. Informe de vigilancia epidemiológica de enfermedades zoonóticas en animales de abasto 2018–2019. Ministerio de Agricultura y Ganadería del Ecuador, 2019. Disponível em: <https://www.agrocalidad.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/Diciembre-2019-reporte.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2025.
- GEOPORTAL QUITO. Disponível em: <https://geoportal.quito.gob.ec/visor/>. Acesso em: 23 set. 2024.
- GOTTSTEIN, B. *et al.* Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 22, p. 127, 2009. doi: 10.1128/CMR.00026-08.
- MARTÍNEZ, M.E. *et al.* Prevalencia de *Trichinella spiralis* en cerdos de traspatio en comunidades rurales. *Revista Latinoamericana de Parasitología*, v. 22, p. 33, 2016.
- MURRELL, K.D. & POZIO, E. Worldwide occurrence and impact of human trichinellosis, 1986–2009. *Emerging Infectious Diseases*, v. 17, p. 2194, 2011. doi: 10.3201/eid1712.110896.
- OLIVEIRA, S.J. & LIMA, L.M. Epidemiologia da triquinose no Brasil: Avanços e desafios. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 27, p. 345, 2018.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. Manual terrestre da OMSA: triquinose. Organização Mundial de Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.woah.org/pt/que-fazemos/normas/codigo-terrestre/>. Acesso em: 21 fev. 2025.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE ANIMAL - OMSA. Terrestrial Animal Health Code: chapter 8.17: Infection with *Trichinella* spp. Organização Mundial de Saúde Animal, 2023. Disponível em: <https://www.woah.org/en/document/a-trichinella-spp/>. Acesso em: 29 maio 2025.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Zoonosis y enfermedades transmitidas por alimentos en las Américas: informe técnico 2019. Organización Pan-Americana da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-transmitidas-por-alimentos>. Acesso em: 21 fev. 2025.
- POZIO, E. New patterns of *Trichinella* infection. *Veterinary Parasitology*, v. 98, p. 133, 2001. doi: 10.1016/s0304-4017(01)00427-7.
- POZIO, E. World distribution of *Trichinella* spp. infections in animals and humans. *Veterinary Parasitology*, v. 149, p. 3, 2007. doi: 10.1016/j.vetpar.2007.07.002.
- POZIO, E. Searching for *Trichinella*: not all pigs are created equal. *Trends in Parasitology*, v. 30, p. 4, 2014. doi: 10.1016/j.pt.2013.11.001.
- POZIO, E. & ZARLENGA, D.S. New pieces of the *Trichinella* puzzle. *International Journal for Parasitology*, v. 43, p. 983, 2013. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.05.010.
- PULIDO-VILLAMARÍN, A. *et al.* Presence of antibodies against some pathogens of zoonotic interest in four pig farms in Cundinamarca, Colombia. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, v. 30, p. 446, 2019. doi: 10.15381/ri-vep.v30i1.15702.
- REINOSO-PINZÓN, E. *et al.* Detección serológica de *Trichinella spiralis* en cerdos en mataderos de la región andina del Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas*, v. 43, p. 35, 2022.

RIBICICH, M. *et al.* Trichinellosis in Argentina: an historical review. *Veterinary Parasitology*, v. 132, p. 137, 2007. doi: 10.1016/j.vetpar.2005.05.042.

ROMERO-SALAS, D. *et al.* Prevalence of *Trichinella spiralis* in backyard pigs in the state of Veracruz, Mexico. *Zoonoses and Public Health*, v. 63, p. 212, 2016.

SÁNCHEZ, M. & GUERRERO, P. Trichinellosis en América Latina: una revisión sistemática de reportes en humanos y animales. *Revista Latinoamericana de Zoonosis*, v. 12, p. 15, 2020.

SCHENONE, F. *et al.* Situación epidemiológica actual de la triquinosis en Chile. 1991-2000. *Revista Médica de Chile*, v. 130, p. 281, 2002. doi: 10.4067/S0034-98872002000300006.

TORRES, A.H. & VILLACÍS, D.A. Seroprevalencia de *Trichinella spiralis* en cerdos de traspatio en zonas rurales del Ecuador. *Boletín Técnico Agropecuario del Ecuador*, v. 18, p. 55, 2021.

ZARLENGA, D.S. *et al.* A multiplex PCR for unequivocal differentiation of all encapsulated and non-encapsulated genotypes of *Trichinella*. *International Journal for Parasitology*, v. 31, p. 699, 2001. doi: 10.1016/s0020-7519(99)00107-1.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 9

CONTAMINAÇÃO PARASITÁRIA EM HORTALIÇAS E VIA DE INFECÇÃO: UMA REVISÃO

MARIA EDUARDA LOPES FERREIRA¹
MEILANGY IRIS FERREIRA DE OLIVEIRA¹
ANA KAROLINNE DE ALENCAR FRANÇA³
ANDRESSA MARCELLY SILVESTRE PEREIRA²
CARLOS EMANUEL DA SILVA LIMA¹
FRANCISCO DAVID NASCIMENTO BRAGA²
JORGE LUIZ COSTA FILHO¹
KAREN VIDAL SANTOS¹
YANDRA THAÍS ROCHA DA MOTA³
ANA CARLA DIÓGENES SUASSUNA BEZERRA⁴

1. Discente – Graduação em Biotecnologia na Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).
2. Discente – Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ambiente, Tecnologia e Sociedade da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).
3. Discente – Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA) da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).
4. Docente – Departamento de Biociências da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).

Palavras-chave

Saúde Pública; Enteroparasitoses; Hortaliças Folhosas

DOI: 10.59290/1352020596

INTRODUÇÃO

A interpretação dos alimentos em forma de pirâmide alimentar destina-se à compreensão descomplicada, conforme estabelecido por um sistema gráfico (MENDES *et al.*, 2019). Oriunda dos Estados Unidos em 1992, a tabela criada pelo *United States Department of Agriculture* (USDA) definia padrões alimentares divergentes aos do Brasil. Por essa razão, Philippi *et al.* (1999) desenvolveram um guia visual com mudanças proporcionais aos costumes alimentares brasileiros considerando os três grupos nutricionais principais (energéticos, reguladores e construtores).

Conforme implementado na segunda edição, publicada em 2014 pelo Ministério da Saúde (MS), o *Guia Alimentar para a População Brasileira* classifica categorias quanto ao processamento *in natura* e/ou minimamente processados, ingredientes culinários, alimentos processados e ultraprocessados (MENEGASSI *et al.* 2018). São referidos como alimentos *in natura* ou minimamente processados os produtos de origem vegetal e animal sem interferência, ou de forma moderada, após retirados do local de origem (BRASIL, 2014).

Constituindo uma dieta nutritiva e rica em vitaminas, minerais e fibras, os vegetais são cultivados durante todo o ano ao redor do mundo, sendo consumidos pela maior parte da população devido ao baixo custo de venda, o que contribui para maior ingestão desses alimentos (RASHMI & NEGI, 2020).

Os tipos de hortaliças podem ser agrupados conforme as cores, família botânica e partes da planta consumida. Raízes e tubérculos são fontes de amido e caules são ricos em fibras alimentares. As leguminosas possuem vitamina B6 e proteínas, enquanto as folhas dos vegetais são consideradas as partes nutritivas ao serem

mais metabolicamente ativas (BLEKKE-NHORST *et al.*, 2018).

Coriandrum stadiu L., o coentro, é outro tipo de vegetal folhoso reconhecido pela utilização na culinária e medicina tradicional ao possuir fitoquímicos que são responsáveis por propriedades anti-inflamatórias e analgésicos (MAHLEYUDDIN *et al.*, 2021). A rúcula, *Eruca sativa* L., é uma fonte de macronutrientes e micronutrientes, pertencente à família Brassicaceae, a qual possui vitaminas, magnésio, ferro e cálcio na sua constituição (JAVED *et al.*, 2024). A alface (*Lactuca sativa* L.) é uma das hortaliças folhosas mais importantes no mundo, cultivada em climas moderados e classificada em vários tipos, contudo, é um alimento que pode ser afetado por causas bióticas e abióticas pós-colheita (PENG & SIMKO, 2023).

As hortaliças são fonte de minerais e fornecem nutrientes para os seres humanos, entretanto, podem ser fonte de transmissão parasitária, causando problemas à saúde pública em todo o mundo (LI *et al.*, 2020). Diferentes tipos de parasitos são diagnosticados em vegetais após contaminação, entre os principais estão: *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Toxocara* spp, *Taenia* spp, *Ascaris lumbricoides*, onde a infecção pode causar sintomas clínicos aos humanos (OBEBE *et al.*, 2020).

G. duodenalis é um protozoário patogênico causador de infecções que podem variar entre diarreia e má absorção, sendo associado à água e alimentos contaminados, além de transmissão fecal-oral (ADAM, 2021). Ascariíase é uma infecção helmíntica causada pelo *A. lumbricoides* que habita no trato gastrointestinal dos hospedeiros infectados e apresenta como sintoma a má absorção de nutrientes. Afeta também o crescimento infantil, além de ocasionar obstrução intestinal devido ao seu tamanho (CARDOSO *et al.*, 2025, ZENG *et al.*, 2024).

T. solium representa a infecção parasitária transmitida por alimentos que mais contribui para o impacto de mortalidade e problemas na qualidade de vida dos indivíduos, devido ao seu ciclo de vida que envolve multi-hospedeiros e os estágios infecciosos (DIXON *et al.*, 2022). *Toxocara* spp são nematoides parasitos que infectam felinos e canídeos, existindo algumas espécies que podem infectar humanos, causando larva *migrans* visceral (FAVA *et al.*, 2020).

Dessa forma, o objetivo foi realizar um levantamento dos contaminantes parasitários e das principais vias de infecção em hortaliças.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão efetuada por meio de pesquisas de artigos publicados nas bases de dados *online* Google Acadêmico, Periódicos da CAPES, ScienceDirect (Elsevier), PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ResearchGate. Levou-se em consideração os termos como “doenças parasitárias”, “alimentação saudável”, “hortaliças” e “transmissão” para a escolha dos descritores.

Como critério de seleção, foram incluídos trabalhos voltados para o tema em questão, publicados entre 1999 e 2025, nos idiomas inglês e português. Os critérios de exclusão foram estudos duplicados e trabalhos de gênero acadêmico diferentes de artigos.

A seleção dos artigos foi realizada a partir de uma avaliação do conteúdo com base na leitura de título e resumo para identificar o grau de relevância para o tema em estudo.

Após os critérios de inclusão, 54 artigos foram encontrados e submetidos à leitura minuciosa para filtragem e coleta de dados. Foram selecionados 30 artigos para coleta de dados. Os resultados foram apresentados em quadro e posteriormente discutidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, foram selecionadas cinco rotas de transmissão que levam à contaminação parasitária, sendo essas as condições de cultivo, qualidade da água e solo, fertilização utilizada, manuseio e exposição das hortaliças (**Quadro 9.1**).

Quadro 9.1 Vias de transmissão parasitária para hortaliças, ressaltando os principais parasitos e suas patologias

Via de transmissão	Parasitos	Doença causada	Referência
Água	<i>Giardia duodenalis</i>	Giardiase	Bourli <i>et al.</i> (2023)
Solo	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmose	Sultrave & Richter (2023)
Fertilização	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Ascaridíase	Capone <i>et al.</i> (2022)
Manuseio	<i>Taenia</i> spp	Teníase	Acosta Soto <i>et al.</i> (2022)
Exposição	<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebíase	Nunes <i>et al.</i> (2024)

Água

Um dos veículos de contaminação de patógenos para hortaliças que podem ser transferidos para humanos é a água utilizada para irrigação, devido a fatores que podem influenciar na

sua poluição, como fonte da água e alguns métodos de irrigação (ALEGBELEYE & SANT'ANA, 2023). Quanto à água contaminada, salienta-se a reutilização de água residu-

ais que são benéficas, mas podem ter usos limitados por ocasionarem potenciais riscos à saúde devido à transmissão de alguns protozoários e helmintos que geram preocupação em relação à saúde pública com o reuso de água residual para irrigação de cultivo (AMAHMID *et al.*, 1999).

Solo

O solo representa um local que possui a presença de muitos parasitos que afetam a saúde humana e animal, principalmente em regiões tropicais nas quais protozoários e helmintos podem se desenvolver (PINEDA *et al.*, 2025). A maioria dos parasitos helmínticos possuem parte do seu ciclo de vida fora do hospedeiro, tendo estágios em seu desenvolvimento em interações com o solo e fezes de animais (BOUGHTON *et al.*, 2024).

Fertilização

A fertilização usando dejetos animais é algo tradicionalmente utilizado como prática agrícola, contudo, pode ter efeitos adversos, sendo que esses efeitos colaterais são os menos estudados (GAO *et al.*, 2020). A utilização de fertilizantes orgânicos não tratados, originários de fezes dos hospedeiros definitivos dos parasitos, como os ruminantes, podem poluir o solo das plantações e até mesmo os vegetais plantados nos locais, refletindo em problemas sérios à saúde humana (YASHIA *et al.*, 2023).

Manuseio

Uma das vias pelas quais os parasitos entram na produção de alimentos é através da transferência por meio dos manipuladores ou preparadores que estão infectados durante a produção. Outras formas são em serviços de alimentação e ambientes domésticos (DAWSON, 2005). O manuseio adequado desses alimentos também é de grande importância, já que os indivíduos que os processam e distribuem podem

acabar sendo transmissores de parasitos a partir de mãos e unhas (SAHIN *et al.*, 2023).

Exposição

Dada a natureza das folhas largas e densas de hortaliças folhosas, elas podem ser expostas à contaminação parasitária devido às áreas de superfícies que favorecem a fixação de parasitos (BERROUCH *et al.*, 2022). A exposição inadequada, como ao ar livre e no chão, de vegetais para a venda pode representar maior possibilidade de contaminação parasitária, uma vez que esses alimentos entram em contato com sujeiras dos locais que podem abrigar parasitos. Mesmo que a finalidade das embalagens seja proteger e armazenar os produtos, elas também podem servir como fonte de contaminação (ANIMAW *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Nesse viés, percebe-se que uma alimentação saudável é de suma importância para a saúde dos indivíduos e requer base nutritiva que auxilia no metabolismo e desenvolvimento do organismo. Dentro desses fatores, podem se destacar as hortaliças que possuem diversos tipos, constituintes e finalidades em seus valores nutricionais, mas que também podem ser facilmente contaminadas por parasitos patogênicos aos humanos. Com base nesses fatores, foram reunidos trabalhos que trazem algumas maneiras que levam esses vegetais folhosos a serem contaminados antes e após chegar à mesa do consumidor. Conclui-se que a alteração na qualidade desses alimentos é oriunda de condições como água, solo, fertilização dos cultivos, manejo entre manipuladores e as exposições em que são submetidos, causando uma questão de saúde pública devido aos riscos gerados pelos parasitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAM, R.D. *Giardia duodenalis*: biology and pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 34, e00024, 2021. doi: 10.1128/cmr.00024-19.
- ACOSTA SOTO, L. *et al.* Evidence for transmission of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in a rural area of Northern Rwanda. *Frontiers Veterinary Science*, v. 8, e645076, 2021. doi: 10.3389/fvets.2021.645076.
- ANIMAW, Z. *et al.* Prevalence, pattern and predictors of clinically important parasites contaminating raw vegetables and fruits in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, p. 1146, 2024. doi: 10.1186/s12879-024-10034-7.
- ALEGBELEY, O. & SAN'ANA, A.S. Microbiological quality of irrigation water for cultivation of fruits and vegetables: An overview of available guidelines, water testing strategies and some factors that influence compliance. *Environmental Research*, v. 220, p. 114771, 2023. doi: 10.1016/j.envres.2022.114771.
- AMAHMID, O. *et al.* The effect of waste water reuse in irrigation on the contamination level of food crops by *Giardia* cysts and *Ascaris* eggs. *International Journal of Food Microbiology*, v. 49, p. 19, 1999. doi: 10.1016/s0168-1605(99)00058-6.
- BLEKKENHORST, L.C. *et al.* Cardiovascular health benefits of specific vegetable types: a narrative review. *Nutrients*, v. 10, p. 595, 2018. doi: 10.3390/nu10050595.
- BERROUCH, S. *et al.* Protozoan parasites and leafy greens in Marrakech: study of occurrence using a molecular method. *Acta Parasitologica*, v. 67, p. 546, 2022. doi: 10.1007/s11686-021-00488-z.
- BOUGHTON, C.J. *et al.* Biotic interactions in soil and dung shape parasite transmission in temperate ruminant systems: An integrative framework. *Ecological Applications*, v. 34, e2956, 2024. doi: 10.1002/eap.2956.
- BOURLI, P. *et al.* Waterborne transmission of protozoan parasites: a review of worldwide outbreaks: an update 2017–2022. *Journal of Water and Health*, v. 2, p. 1421, 2023. doi: 10.2166/wh.2023.094.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira, v. 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- CARDOSO, M.R.R. *et al.* Multimodality imaging of pediatric ascariasis. *Pediatric Radiology*, v. 55, p. 128, 2025. doi: 10.1007/s00247-024-06134-w.
- CAPONE, D. *et al.* Persistent *Ascaris* transmission is possible in urban areas even where sanitation coverage is high. *Environmental Science & Technology*, v. 56, p. 15969, 2022. doi: 10.1021/acs.est.2c04667.
- DIXON, M.A. *et al.* Global variation in force-of-infection trends for human *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis. *Elife*, v. 11, e76988, 2022. doi: 10.7554/eLife.76988.
- DAWSON, D. Foodborne protozoan parasites. *International Journal of Food Microbiology*, v. 103, p. 207, 2005. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.12.032.
- FAVA, N.M.N. *et al.* Phylogenetic relationships among *Toxocara* spp. and *Toxascaris* sp. from different regions of the world. *Veterinary Parasitology*, v. 282, p. 109, 2020. doi: 10.1016/j.vetpar.2020.109133.
- GAO, F.Z. *et al.* Untreated swine wastes changed antibiotic resistance and microbial community in the soils and impacted abundances of antibiotic resistance genes in the vegetables. *Science of The Total Environment*, v. 741, p. 140482, 2020. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140482.
- JAVED, S. *et al.* Anti-anemic potential of *Eruca sativa* L. in iron-deficient rat model: network pharmacology profiling. *Food Science & Nutrition*, v. 12, p. 7331, 2024. doi: 10.1002/fsn3.4314.
- LI, J. *et al.* Detection of human intestinal protozoan parasites in vegetables and fruits: a review. *Parasites & Vectors*, v. 13, p. 380, 2020. doi: 10.1186/s13071-020-04255-3.
- MAHLEYUDDIN, N.N. *et al.* *Coriandrum sativum* L.: a review on ethnopharmacology, phytochemistry, and cardiovascular benefits. *Molecules*, v. 27, p. 209, 2021. doi: 10.3390/molecules27010209.
- MENDES, A.N.F. *et al.* O ensino da pirâmide alimentar e a construção do hábito saudável por meio do lúdico: um estudo de caso. *Educitec - Revista de Estudos e Pesquisas sobre Ensino Tecnológico*, v. 5, p. 234, 2019. doi: 10.31417/educitec.v5i11.775.
- MENEGASSI, B. A nova classificação de alimentos: teoria, prática e dificuldades. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, p. 4165, 2018. doi: 10.1590/1413-812320182312.30872016.
- NUNES, V.L.V. *et al.* Segurança alimentar na alface de feira livre. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, v. 12, 2024.

- OBEBE, O.O. *et al.* Parasitic contamination and public health risk of commonly consumed vegetables in Ibadan-Nigeria. *Pan African Medical Journal*, v. 36, p. 126, 2020. doi: 10.11604/pamj.2020.36.126.19364.
- PENG, H. & SIMKO, I. Extending lettuce shelf life through integrated technologies. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 81, e102951, 2023. doi: 10.1016/j.copbio.2023.102951.
- PHILIPPI, S. *et al.* Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Revista de Nutrição*. v. 12, p. 65, 1999.
- PINEDA, C. *et al.* Parasite contamination of soil in different Peruvian locations and outside built environments. *Parasites & Vectors*, v. 18, p. 134, 2025. doi: 10.1186/s13071-025-06762-7.
- RASHMI H.B. & NEGI, P.S. Phenolic acids from vegetables: a review on processing stability and health benefits. *Food Research International*, v. 136, e109298, 2020. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109298.
- SAHIN, M. *et al.* Investigation of parasites in food handlers in Turkey. *Foodborne Pathogens Disease*, v. 20, p. 381, 2023. doi: 10.1089/fpd.2023.0016.
- YASHIA, S.H. *et al.* Investigating the occurrence of soil-transmitted parasites contaminating soil, vegetables, and green fodder in the East of Nile Delta, Egypt. *Journal of Parasitology Research*, v. 2023, e6300563, 2023. doi: 10.1155/2023/6300563.
- ZENG, X. *et al.* *Ascaris lumbricoides* in the appendicular orifice. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 99, p. 858, 2024. doi: 10.1016/j.gie.2023.12.015.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 10

PAPILOMAVÍRUS HUMANO E CÂNCER

PRISCILA OLIVEIRA BORTOT¹
LEONARDO PEREGO CAVALCANTE²

1. Discente – Medicina Universidade de Mogi das Cruzes.
2. Discente – Medicina Universidade Metropolitana de Santos.

Palavras-chave
HPV; Vacinação; Câncer de Colo de Útero.

DOI: 10.59290/1401225015

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA com tropismo epitelial pertencente à família *Papillomaviridae*, com mais de 200 genótipos identificados. Esta família representa um grupo de vírus DNA de fita dupla circular, não envelopados, com aproximadamente 8 mil pares de base e replicação no núcleo da célula hospedeira, que infectam exclusivamente epitélios de vertebrados, como humanos. Divide-se em gêneros com base do gene L1, codificador principal da proteína do capsídeo, sendo: alfa-papilomavírus, que inclui os HPV oncogênicos, e betapapillomavírus e gamapapillomavirus, associados a lesões cutâneas (BESSA *et al.*, 2023).

Estes são classificados de acordo com seu potencial oncogênico, sendo os de baixo risco associados principalmente a lesões benignas, como os condilomas acuminados, enquanto os de alto risco estão fortemente relacionados ao desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais e carcinomas invasivos (SILVA *et al.*, 2024; ANDRADE *et al.*, 2020). Os genótipos oncogênicos, especialmente os tipos 16 e 18, promovem a transformação maligna por meio da super expressão das oncoproteínas virais E6 e E7, que inibem genes supressores tumorais como o p53 e o pRb, desregulando o ciclo celular (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Os mecanismos de ação das oncoproteínas E6 e E7 demonstram ter interação direta com as proteínas supressoras essenciais, como a p53 e pRb, desregulando o ciclo celular e promovendo a proliferação celular descontrolada. A oncoproteína E6 se liga a proteína p53 formando um complexo, inibindo a proteína, o que ocasiona a falha na resposta ao dano no DNA, havendo falha na apoptose, ou seja, o DNA com dano mantém a sua proliferação. No caso da E7, ao se ligar na pRb, sua degradação é promovida

ao liberar a E2F, estimulando a síntese de DNA e proliferação celular. Portanto, as interações entre as oncoproteínas virais e as proteínas supressoras são fundamentais para o desenvolvimento das lesões precursoras do câncer; com a persistência, a progressão torna-se mais provável especialmente para indivíduos imunossuprimidos (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

O diagnóstico molecular e a genotipagem do HPV vêm sendo beneficiados pelo avanço das técnicas de biologia molecular, sobretudo com a detecção precoce de infecção por genótipos de alto risco, sendo de maior sensibilidade na identificação do DNA viral, mesmo sem alterações citológicas visíveis.

Nos testes moleculares, há amplificação de segmentos específicos do DNA do vírus, geralmente da região L1 do genoma viral por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR). Esses exames são indicados tanto para rastreamento primário quanto para seguimento de pacientes com citologia alterada ou inconclusiva. A Organização Mundial da Saúde já recomenda a substituição gradual do exame de papanicolau por testes de DNA de HPV como método de rastreio primário em mulheres acima de 30 anos (WHO, 2020). No Brasil, o Ministério da Saúde incorporou o teste molecular de HPV ao SUS como uma das estratégias para o rastreamento do câncer do colo do útero, com implementação gradual em diversos estados (BRASIL, 2023).

Uma abordagem complementar ao DNA viral é a detecção do mRNA das oncoproteínas E6 e E7, que reflete a atividade transcricional do vírus e, portanto, sua potencialidade oncogênica real. A positividade para mRNA viral está mais fortemente associada à presença de lesões de alto grau em comparação ao DNA, sendo útil como marcador de progressão (HAN *et al.*, 2018).

Apesar de promissora, essa técnica ainda é menos disponível no sistema público de saúde

e utilizada principalmente em contextos de pesquisa ou em laboratórios especializados.

A história natural da doença pode ser compreendida em três fases principais: infecção inicial (aguda), persistência viral e progressão para lesão precursora e câncer invasivo. A infecção inicia-se após o contato com o vírus, sendo comumente por via sexual, que penetra na camada basal do epitélio por microlesões locais, e se replica, o que frequentemente não causará problemas visíveis. Há a estimativa que 80% das mulheres sexualmente ativas terão contato com o vírus em algum momento da vida (INCA, 2023). Contudo, aproximadamente 90% dessas infecções são eliminadas espontaneamente pelo sistema imunológico em até dois anos, sobretudo em pessoas jovens e imunocompetentes (CASTELLSAGUÉ, 2008). Para o controle da infecção, a imunidade é mediada por células (principalmente linfócitos T citotóxicos), que, quando prejudicadas, podem permitir a persistência viral, aumentando o risco de progressão para lesões pré-malignas.

A infecção é considerada persistente quando o mesmo genótipo viral for detectado por mais de 12 meses consecutivos, sendo os tipos onco-gênicos (16,18) são os que possuem maior capacidade de evadir a resposta imune inata e adaptativa (BESSA *et al.*, 2023). A persistência viral é mais comum em indivíduos com fatores imunossupressores (como infecção por HIV), tabagismo, coinfeção por outras ISTs e uso prolongado de contraceptivos hormonais (BRASIL, 2023).

A progressão para lesão intraepitelial e câncer invasivo, sendo lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (NIC 2 e 3), se persistir, pode causar carcinoma invasivo em uma porção de indivíduos. O tempo estimado entre a infecção inicial e o desenvolvimento do câncer cervical é de aproximadamente 10 a 20 anos (WHO, 2020). Como manifestação benigna, o

condiloma acuminado está presente como manifestação clínica, sendo representado pelos subtipos 6 e 11 do HPV. Embora sem malignidade, essas lesões causam desconforto físico e psicológico, sendo necessário tratamento adequado e acompanhamento.

Estas lesões papilomatosas, exofíticas e de coloração variável descrita como a “aparência de couve-flor”, sendo únicas ou múltiplas, predominantemente nas regiões genitais, perianais e em casos mais raros, mucosa oral e faringe (GARLAND *et al.*, 2009).

O diagnóstico é essencialmente clínico, baseando-se na inspeção das lesões, sendo necessária a realização de biópsia incisional para confirmação histopatológica, excluindo lesões malignas. Para a remoção das lesões visíveis, as abordagens disponíveis incluem terapias tópicas utilizando imiquimode, podofilotoxinas ou ácido tricloroacético, crioterapia com nitrogênio líquido e eletrocauterização, laser ou exérese cirúrgica em casos extensos ou refratários. Vale lembrar que a taxa de recidiva é alta, pois a erradicação do vírus ainda não é possível, sendo necessária a monitorização contínua, fundamental para o manejo, demandando recursos contínuos em termos de consultas, medicação, exames complementares, o que pode sobrecarregar o sistema público, especialmente no contexto de baixa cobertura vacinal e rastreamento irregular (BRASIL, 2023).

O câncer de colo de útero, também chamado de câncer cervical, demonstra ser um importante problema de saúde pública especialmente em países de baixa e média renda, principalmente por ser assintomático em fases iniciais. Dependendo de medidas de antecipação, como o papanicolau ou a vacinação, sua distribuição global revela desigualdades. A maior carga da doença está concentrada na África Subsaariana, no Sudeste Asiático, na América Latina e no Caribe. Segundo o Globocan 2020, cerca de

90% das mortes por câncer cervical ocorrem em países de baixa e média renda, refletindo barreiras estruturais no acesso à saúde (IARC, 2021).

Além de um desafio médico, o problema de ordem econômica e psicossocial possui impacto significativo sobre os sistemas de saúde e qualidade de vida dos indivíduos afetados. O custo de manejo clínico periódico, como papanicolau e testes moleculares, diagnóstico histopatológico, tratamentos ambulatoriais e hospitalares, além de vacinação, aumenta o custo imediato por paciente, porém, representa economia em longo prazo ao evitar a progressão da doença e reduzir a carga de neoplasias (BRASIL, 2023).

A neoplasia maligna inicia-se a partir da junção escamo-celular do colo do útero cuja etiologia está fortemente associada à infecção persistente por subtipos oncogênicos do HPV, em especial os tipos 16 e 18 (INCA, 2023).

Do ponto de vista histológico, os principais subtipos de câncer cervical são o carcinoma de células escamosas, responsável por cerca de 70 a 80% dos casos, e o adenocarcinoma, que representa de 10 a 25% das ocorrências. Existem ainda variantes mais raras, como os carcinomas adenoescamosos e os tumores neuroendócrinos, geralmente associados a um comportamento mais agressivo e prognóstico reservado (BRASIL, 2023).

O HPV é reconhecido como o principal agente etiológico do câncer do colo do útero, sendo também implicado em outras neoplasias, como cânceres de orofaringe, ânus, pênis, vulva e vagina (REIS *et al.*, 2025). O Brasil, seguindo recomendações internacionais, introduziu a vacina contra o HPV no Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014, inicialmente com a vacina quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18), e mais recentemente com a versão nonavalente, que inclui outros cinco subtipos de alto risco (MESOJEDOVAS *et al.*, 2023). A vacina é segura, eficaz e indicada para meninas e meninos,

sendo realizada atualmente para faixa etária de 9 a 14 anos. Trata-se de uma das principais estratégias de prevenção dos cânceres relacionados ao vírus.

Embora a infecção por HPV tenha a tendência de ser mais discutida em relação à saúde feminina, essencialmente por seu papel etiológico no câncer de colo, a infecção nos homens também desempenha papel central na epidemiologia do HPV, tanto como reservatório como transmissores, sendo frequentemente assintomática, o que contribui para a disseminação silenciosa do vírus. A infecção geralmente ocorre em glândula, prepúcio, corpo do pênis, escroto e região anal, sendo potenciais vítimas de manifestações clínicas como câncer de pênis, anal e de orofaringe, sendo o HPV 16 o subtipo mais comum nesse tipo de câncer, com aumento de incidência nos últimos anos, inclusive superando os cânceres cervicais em países desenvolvidos (CHOW *et al.*, 2020).

A prevalência do HPV genital em homens sexualmente ativos pode chegar a 65% com variações conforme práticas sexuais e parceiros múltiplos (GIULIANO *et al.*, 2011). A carga viral e a persistência do HPV em homens são variáveis, mas são mais significativas em indivíduos imunossuprimidos, como aqueles que vivem com HIV (MOSCICKI & PALEFSKY, 2011). Porém, não há método de rastreamento para homens, o que dificulta o diagnóstico precoce de lesões, aumentando o risco para progressão de câncer.

Pessoas imunossuprimidas, como aquelas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantadas ou em uso crônico de imunossupressores, apresentam maior susceptibilidade à infecção persistente pelo HPV, além de maior risco de progressão para lesões de alto grau e câncer.

Durante a gestação, há modulações imunológicas fisiológicas que favorecem a tolerância

materno-fetal, o que pode comprometer parcialmente a resposta imunológica contra agentes virais, incluindo o HPV. Com isso, as lesões por HPV podem aumentar de tamanho ou multiplicar-se, especialmente os condilomas acuminados, devido ao aumento da vascularização e alterações hormonais (VÆRNESBRANDEN *et al.*, 2021).

Embora a infecção por HPV na gravidez não esteja diretamente associada a maior risco de câncer cervical durante o período gestacional, os condilomas volumosos podem interferir no parto vaginal, exigindo intervenções como cesariana em casos específicos. Ainda que rara, a transmissão vertical pode ocorrer, principalmente quando há condilomatose ativa durante o parto, resultando em papilomatose respiratória recorrente no recém-nascido, uma condição rara, mas grave. Assim, o tratamento de lesões causadas por HPV durante a gestação deve ser conservadora, evitando agentes cáusticos ou imunomoduladores, sendo comumente empregada a conduta expectante, com tratamento definitivo adiado para o pós-parto.

A prevalência de infecção por múltiplos genótipos de HPV é significativamente maior em indivíduos imunossuprimidos. No caso de pacientes vivendo com HIV, a infecção por HPV pode ocorrer com até cinco vezes mais frequência, e a progressão para neoplasias intraepiteliais anais e cervicais é acelerada, especialmente em indivíduos com contagem de CD4 inferior a 200 células/mm³ (KOSHIOL *et al.*, 2008).

Além disso, imunossuprimidos apresentam resposta imunológica menos eficaz à vacinação contra o HPV, embora a imunização ainda seja recomendada e segura para essa população. Monitoramento mais rigoroso, com rastreios mais frequentes, é indicado tanto para homens quanto para mulheres imunocomprometidos.

Apesar da sua comprovada eficácia, a cobertura vacinal no Brasil ainda enfrenta desafios significativos. Barreiras socioculturais, como o medo infundado de efeitos adversos, a associação equivocada da vacina com a iniciação sexual precoce e a desinformação, contribuem para a baixa adesão da população-alvo (MESOJEDOVAS *et al.*, 2023). A persistência desses entraves compromete os avanços em saúde pública, especialmente considerando a meta da Organização Mundial da Saúde de eliminar o câncer do colo do útero como problema de saúde pública até 2030 (REIS *et al.*, 2025).

Com o uso de vacinas multivalentes, testes moleculares avançados e biomarcadores prognósticos, o enfrentamento da infecção pelo papilomavírus tem evoluído significativamente, abrindo espaço para uso de monitoramento digital e inteligência artificial (IA). Para interpretação automatizada de lâminas citológicas, colposcopia digital e análises histopatológicas a IA tem mostrado resultados promissores, especialmente em regiões com carência de profissionais especializados. O uso de IA pode melhorar a acurácia diagnóstica, reduzir erros humanos e acelerar a triagem de populações em grande escala (GOMES *et al.*, 2022).

O diagnóstico de infecção por HPV, mesmo nos casos não oncogênicos, está associado a repercussões emocionais e sociais relevantes. Estudos apontam sentimentos de medo, vergonha, ansiedade, baixa autoestima e comprometimento da vida sexual e afetiva como efeitos comuns após o diagnóstico (MESOJEDOVAS *et al.*, 2023).

Esse estigma social ainda é agravado por falhas na comunicação médico-paciente e pela desinformação, que frequentemente associa o HPV exclusivamente à promiscuidade sexual ou ao câncer, dificultando o enfrentamento da condição e a adesão ao tratamento.

As diretrizes globais da Organização Mundial da Saúde estabelecem a meta de eliminar o câncer do colo do útero como problema de saúde pública até 2030, por meio da combinação de vacinação em massa, rastreamento ampliado com testes moleculares e tratamento adequado das lesões (WHO, 2021). Para atingir esse objetivo, será necessário superar barreiras estruturais no acesso à saúde, investir na educação da população e garantir financiamento sustentado das ações preventivas. O Brasil, ao incorporar o teste de HPV de alto risco no SUS e expandir o acesso à vacina nonavalente, se alinha a essa meta. No entanto, desigualdades regionais e cobertura vacinal insuficiente ainda representam desafios que exigem respostas integradas e baseadas em evidências (BRASIL, 2023; MESO-JEDOVAS *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi levantar dados sobre aderência vacinal entre 2018 e 2022, assim como sobre as mortes decorrentes de câncer de colo de útero no mesmo período. Esta correlação é importante pois o DNA do HPV está presente em mais de 99% dos casos de câncer cervical invasivo analisados no mundo, estabelecendo a infecção como causa necessária.

MÉTODO

Este estudo descritivo e retrospectivo baseou-se na análise de dados secundários provenientes do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), disponível no portal do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram coletadas informações referentes às doses da vacina quadrivalente contra o HPV aplicadas em crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idades entre 9 e 14 anos, no período de 2018 a 2022, além do número de mortes por câncer de colo de útero no mesmo período.

A extração dos dados foi realizada por meio da plataforma TABNET. As variáveis consideradas incluíram o número de primeiras e segundas doses aplicadas, estratificadas por sexo e ano de aplicação. Para o cálculo das coberturas vacinais anuais, utilizou-se como denominador a estimativa populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a faixa etária em questão.

Os dados foram organizados em planilhas e analisados por meio de estatística descritiva, com o objetivo de identificar tendências na adesão à vacinação contra o HPV ao longo dos anos estudados. Os resultados foram apresentados com o auxílio de quadro e gráfico, facilitando a visualização das variações nas coberturas vacinais entre meninos e meninas no período de 2018 a 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da cobertura vacinal contra o HPV no Brasil entre os anos de 2018 e 2022 evidencia uma preocupante redução na adesão ao esquema vacinal, especialmente a partir de 2021, ano marcado por desafios estruturais decorrentes da pandemia de Covid-19. Esse declínio compromete os avanços conquistados nas primeiras fases de implementação da vacina quadrivalente no Programa Nacional de Imunizações (PNI) desde 2014, cuja eficácia está comprovada na prevenção de lesões precursoras e de cânceres anogenitais e orofaríngeos (REIS *et al.*, 2025; REIS *et al.*, 2010).

A discrepância observada entre os sexos (com maior adesão entre meninas) reforça a necessidade de romper com a concepção equivocada de que o HPV representa risco apenas à saúde feminina. A infecção afeta também os homens, contribuindo para o desenvolvimento de cânceres de pênis, orofaringe e ânus (MOSCICKI & PALEFSKY, 2011; GIULIANO *et al.*,

2011), além de funcionar como reservatório para a disseminação viral. A inclusão de meninos na campanha vacinal visa, portanto, não

apenas a proteção individual, mas também a contenção da transmissão comunitária do HPV, sendo uma medida essencial de saúde pública.

Quadro 10.1 Cobertura vacinal contra HPV (2018-2022)

Ano	Meninas - primeira dose (%)	Meninas - segunda dose (%)	Meninos - primeira dose (%)	Meninos - segunda dose (%)
2018	87,08%	Dados não disponíveis	61,55%	Dados não disponíveis
2019	87,08%	Dados não disponíveis	61,55%	Dados não disponíveis
2020	Dados não disponíveis	Dados não disponíveis	Dados não disponíveis	Dados não disponíveis
2021	Dados não disponíveis	Dados não disponíveis	Dados não disponíveis	Dados não disponíveis
2022	75,81%	57,44%	52,16%	36,59%

Fonte: DATASUS.

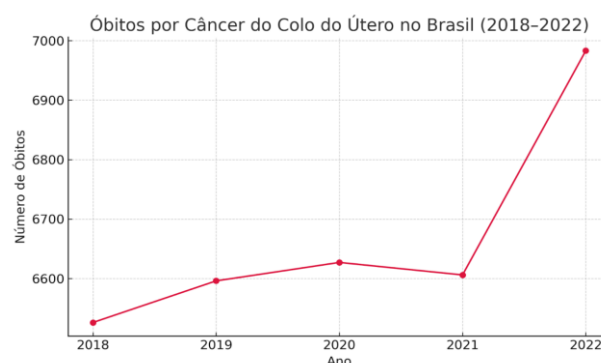
A baixa adesão à segunda dose, verificada nos dados do SI-PNI, compromete significativamente a efetividade da imunização. Tal cenário pode ser atribuído a fatores socioculturais, como desinformação, tabus sobre sexualidade na adolescência, receios infundados sobre reações adversas e associação da vacina com a iniciação sexual precoce (MESOJEDOVAS *et al.*, 2023). Essas barreiras impactam diretamente a percepção de risco e, consequentemente, a tomada de decisão por pais e responsáveis, especialmente em contextos de vulnerabilidade social e baixa escolaridade.

A Organização Mundial da Saúde propõe a eliminação do câncer cervical como problema de saúde pública até 2030, com metas ambiciosas de cobertura vacinal e rastreamento (WHO, 2022). No entanto, o Brasil encontra-se aquém desses objetivos, o que demanda ações intersectoriais integradas. A articulação entre os setores de saúde, educação e comunicação é vital para a promoção da equidade no acesso à vacinação,

a sensibilização das famílias e a capacitação contínua dos profissionais de saúde.

A análise retrospectiva apresentada a partir de dados oficiais do DATASUS/SI-PNI destaca a importância da vigilância em saúde baseada em evidências, essencial para nortear políticas públicas efetivas. A utilização de tecnologias digitais como o TABNET favorece o monitoramento contínuo e transparente da cobertura vacinal, permitindo intervenções oportunas em regiões com baixa adesão (**Quadro 10.1**).

Figura 10.1 Óbitos por câncer do colo do útero no Brasil (2018-2022)



Fonte: BRASIL, 2023.

CONCLUSÃO

A análise dos dados referentes à cobertura vacinal contra o HPV no Brasil entre os anos de 2018 e 2022 revelou uma preocupante tendência de queda na adesão à vacinação, especialmente a partir de 2021. Embora a vacina esteja incorporada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) e tenha eficácia comprovada na prevenção de diversos tipos de câncer, como de colo do útero, pênis, ânus, orofaringe, vulva e vagina, a cobertura vacinal está aquém das metas preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Observou-se que a adesão foi consistentemente maior entre meninas do que entre meninos, refletindo a persistência de uma percepção equivocada de que o HPV é um problema exclusivo do público feminino. Além disso, a baixa adesão à segunda dose da vacina compromete a efetividade do esquema vacinal completo, o que representa um risco significativo à saúde pública, algo evidenciado na **Figura 10.1**, que demonstra o aumento da mortalidade do papilomavírus.

Fatores como desinformação, tabus culturais, medo infundado sobre possíveis efeitos adversos e associação da vacina com a iniciação sexual precoce são apontados como barreiras para o avanço da cobertura vacinal. Esses resultados demonstram a necessidade urgente de reforçar estratégias de educação em saúde e campanhas públicas baseadas em evidências, com foco na conscientização de pais, responsáveis, adolescentes e profissionais da saúde, um desafio não está apenas na disponibilidade da vacina, mas na construção de estratégias sustentáveis que promovam a confiança da população e o engajamento coletivo, com vistas à redução da carga de doenças associadas ao HPV e à promoção da justiça social em saúde.

Conclui-se, portanto, que a ampliação da cobertura vacinal contra o HPV é um desafio que exige ações coordenadas entre os setores da saúde, educação e comunicação. É fundamental investir em políticas públicas que garantam o acesso à informação de qualidade, promovam a equidade de gênero na vacinação e assegurem a proteção das futuras gerações contra os cânceres associados ao HPV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, V.R.M. & BRUM, J.O. O envolvimento do Papilomavírus Humano no câncer do colo do útero: artigo de revisão. *Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas*, v. 4, p. 67, 2020. doi: 10.31512/ricsb.v4i1.121
- BESSA, J.A. *et al.* Infecção cervical por papilomavírus humano em mulheres idosas. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 26, e230027, 2023. doi: 10.1590/1981-22562023026.230027.pt.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2. ed. Brasília: INCA, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para o Controle do HPV no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Incorporação do teste molecular para HPV no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- CASTELLSAGUÉ, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, v. 110, S4, 2008. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.045.
- CHOW, E.J. *et al.* Trends in the incidence of oropharyngeal and oral cavity cancers in the United States. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, v. 146, p. 553, 2020. doi: 10.1016/j.canep.2015.04.007.
- GARLAND, S.M. *et al.* Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, v. 199, p. 805, 2009. doi: 10.1086/597071.
- GIULIANO, A.R. *et al.* Epidemiology of HPV infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*, v. 29, F17, 2011. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.021.
- GOMES, C.A. *et al.* Panorama da infecção por HPV e estratégias globais de eliminação do câncer cervical. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, p. 10, 2022.
- HAN, L. *et al.* Clinical value of human papillomavirus E6/E7 mRNA detection in screening for cervical cancer in women positive for human papillomavirus DNA. *Clinical Laboratory*, v. 64, p. 1234, 2018. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180138.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. Globocan 2020: cervical cancer fact sheet. Lyon: IARC, 2021.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2023.
- KOSHIOL, J. *et al.* Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, v. 168, p. 123, 2008. doi: 10.1093/aje/kwn036.
- MESOJEDOVAS, W. *et al.* Imunização do HPV no Brasil e propostas para aumento da adesão à campanha de vacinação. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, p. 79, 2023. doi: 10.11606/s1518-8787.2023057005410.
- MOSCICKI, A.B. & PALEFSKY, J.M. Human papillomavirus in men: an update. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, v. 15, p. 231, 2011. doi: 10.1097/LGT.0b013e318203ae61.
- OLIVEIRA, M.C. *et al.* HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 69, p. 553, 2003. doi: 10.1590/S0034-72992003000400018.
- REIS, A.A.S. *et al.* Papilomavírus humano e saúde pública: prevenção ao carcinoma de cérvix uterina. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 1403, 2010. doi: 10.1590/S1413-81232010000700012
- REIS, R.S. *et al.* Infecção por HPV e controle do câncer no Brasil: o importante papel da vacinação. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 71, e164928, 2025. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n1.4928.
- SILVA, F.V. *et al.* Carcinoma de células escamosas relacionado ao papiloma humano (HPV). *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 29, 2024. doi: 10.69849/revistaft/cl10202503271307.
- VÆRNESBRANDEN, M.R. *et al.* Maternal human papillomavirus infections at mid-pregnancy and delivery in a Scandinavian mother-child cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 108, p. 574, 2021. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.064.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 11

HEPATITES VIRAIS: HEPATITE B E HEPATITE C

LEONARDO PEREGO CAVALCANTE¹
PRISCILA OLIVEIRA BORTOT²
ROBERT REIS SKYLIS³
RICARDO DE MORAES BASTOS⁴

1. Discente de Medicina – Universidade Metropolitana de Santos.
2. Discente de Medicina – Universidade de Mogi das Cruzes.
3. Discente de Medicina – Universidade Metropolitana de Santos.
4. Médico Generalista.

Palavras-chave
Hepatites; Vacinação; Prevenção.

DOI: 10.59290/0232925322

INTRODUÇÃO

As hepatites virais B (HBV) e C (HCV) configuram importantes doenças infecciosas que representam um considerável desafio à saúde pública global, especialmente em países em desenvolvimento, como o Brasil. Ambas as infecções são causadas por vírus hepatotrópicos que comprometem a integridade estrutural e funcional do fígado, podendo evoluir para formas crônicas com desfechos clínicos severos, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).

A hepatite B apresenta-se com um espectro clínico que varia entre uma infecção aguda autolimitada a um caso de hepatite crônica, com possível progressão para complicações hepáticas graves, com maior risco de desenvolver-se em uma fibrose hepática, cirrose e CHC, sendo este uma das principais causas de morte destes pacientes. O manejo terapêutico baseia-se no uso de agentes antivirais como interferon alfa peguilado e análogos de nucleosídeos (entecavir e tenofovir), que visam à supressão viral e prevenção da progressão da doença. A vacinação contra o HBV é reconhecida como a intervenção preventiva mais eficaz, reduzindo a incidência da infecção e suas complicações (ROMANO & ZANETTI, 2022).

A hepatite B é uma infecção viral causada pelo vírus da hepatite B (HBV), pertencente à família Hepadnaviridae, com tropismo específico para os hepatócitos (células hepáticas). Sua transmissão ocorre tanto por via vertical (da mãe para o filho durante a gestação ou parto), quanto por via horizontal, principalmente através do contato com sangue, sêmen e outros fluidos corporais contaminados. As formas mais comuns de contágio incluem relações sexuais desprotegidas, compartilhamento de seringas, agulhas ou objetos perfurocortantes contaminados (BRASIL, 2023; OMS, 2024).

Após um período de incubação que varia entre 45 e 180 dias, a infecção pode se manifestar de forma aguda ou permanecer subclínica e assintomática na maioria dos casos. Em adultos, a chance de cronificação varia entre 5 a 10%, enquanto em neonatos a taxa é significativamente maior, atingindo até 90% dos casos, principalmente nos casos de transmissão vertical (HYAMS *et al.*, 1995).

A evolução da infecção crônica pelo HBV é comumente dividida em três fases clínicas: imunotolerante, imunoativa e não replicativa. A fase imunotolerante é mais frequente em crianças infectadas por transmissão vertical ou na primeira infância. Nessa fase, há presença dos antígenos HBsAg (antígeno de superfície) e HBeAg (indicador de replicação viral ativa), com alta carga viral, mas sem significativa resposta imune e sem elevação das transaminases hepáticas (BRASIL, 2023; LOK & McMAHON, 2007).

A fase imunoativa (ou imunorreativa) caracteriza-se por intensa resposta imune com atividade inflamatória hepática, elevação dos níveis de transaminases e redução da carga viral. Em casos agudos, essa fase pode durar de 3 a 4 semanas e é geralmente sintomática (OMS, 2024; DI BISCEGLIE, 2011). A fase não replicativa (ou inativa) é marcada pela soroconversão do HBeAg para anti-HBe, com níveis baixos ou indetectáveis de DNA viral no soro e mínima atividade inflamatória hepática. A maioria dos portadores permanece com o vírus inativo por toda a vida, mas alguns podem evoluir para reativação viral, hepatite crônica ativa, cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular (CHC). Em alguns casos, pode ocorrer soroconversão do HBsAg para anti-HBs, caracterizando a cura funcional da infecção (BRASIL, 2023; EASL, 2017).

O diagnóstico da hepatite B é realizado por meio de exames laboratoriais que identificam

antígenos virais, anticorpos específicos e o DNA viral. São utilizados testes sorológicos, como o ELISA (ensaio imunoenzimático) e a quimioluminescência, além de métodos moleculares quantitativos para determinação da carga viral. O diagnóstico é confirmado na presença de um ou mais marcadores: HBsAg, anti-HBc IgM reagente ou DNA-HBV detectável (FERREIRA *et al.*, 2020; BRASIL, 2023).

Weissmann *et al.* (2019) relatam uma prevalência de viremia confirmada, por DNA do HBV, de 28,6% em pacientes com coinfeção por HIV apesar do uso regular de lamivudina e tenofovir. Alguns fatores foram correlacionados com o aumento da viremia, como baixo nível educacional, INR elevado, presença de antígeno HBeAg pela replicação viral ativa; outros foram negativamente relacionados, como contagem de CD4+ acima de 500 células/mm³ no último ano, bem como anticorpos relacionados à imunização passiva e/ou ativa (anti-HBe+). Em relação à resistência viral, foi constatado que pacientes com carga viral acima de 900 IU/mL apresentaram subgenótipos A1 e D2, com mutações relacionadas à resistência total à lamivudina e parcial ao entecavir. Apesar de limitações de tamanho amostral (n = 56), ausência de grupo controle e adesão ao tratamento autorrelatada, o estudo trouxe estatística relevante de carga viral do HBV em coinfeções com HIV, mesmo sob uso de TARV, além da correlação com diversos fatores de risco. Esses achados sugerem a necessidade de monitoramento contínuo da carga viral do HBV e avaliação de resistência em pacientes coinfectados com HIV e HBV, além de estratégias novas para melhor adesão ao tratamento.

Sabe-se que, em determinada porcentagem da população, a conversão sorológica é deficitária, devido a diversas influências como fatores genéticos (HLAB-8), fatores técnicos, estilo

de vida e condições clínicas como doenças inflamatórias intestinais, diabetes mellitus, infecção pelo HIV e insuficiência renal crônica. Segundo David *et al.* (2015), em pacientes hígidos, a taxa de soroconversão não apresentou evidência de superioridade de nenhum esquema vacinal específico. As dosagens utilizadas foram de 20 microgramas ou 40 microgramas intramuscular e 5 microgramas ou 20 microgramas subcutâneos. Todas apresentaram taxas semelhantes.

A hepatite C caracteriza-se por um curso clínico insidioso, com alta taxa de cronicidade e evolução silenciosa, que pode resultar em fibrose hepática, cirrose e CHC. A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral, com elevada prevalência entre populações vulneráveis, como usuários de drogas injetáveis. Os avanços terapêuticos, notadamente os antivirais de ação direta (DAAs), têm revolucionado o tratamento, proporcionando altas taxas de cura e controle da progressão da doença (FERREIRA & SILVEIRA, 2024).

A hepatite C é frequentemente chamada de “doença silenciosa”, pois, em sua fase inicial, possui natureza assintomática, estimando-se que 95% dos portadores desconhecem sua condição, contribuindo para a cronificação da doença e suas complicações como cirrose e carcinoma hepatocelular (DUFOUR, 2011). Neste caso, um rastreamento eficaz seria fundamental para identificar estes casos, no entanto, entre os anos de 2020 e 2021, houve uma redução de 53% na distribuição de testes rápidos de hepatite C (MSF BRASIL, 2024). Os fatores socioeconômicos indicam necessidade de estratégias de rastreamento direcionadas, visto que indivíduos de baixa escolaridade e áreas urbanas apresentam maior prevalência (MSF BRASIL, 2024).

Drogas antivirais de ação direta (DAAs) lançadas em 2014, como o tenofovir, proporcionaram uma mudança no desfecho clínico da hepatite C, sendo alcançadas taxas de cura superiores a 95%, além de menor duração da terapia e efeitos adversos reduzidos quando comparados ao uso de interferon (CELESTINO *et al.*, 2024). O uso de DAAs foi incorporado pelo SUS no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C. Porém, entraves relacionados à logística, demora de um diagnóstico confirmado e a própria adesão do paciente dificultam o acesso ao tratamento eficaz (BRASIL, 2022).

O fenômeno da resistência viral constitui um dos principais desafios no manejo terapêutico da hepatite B e, em menor grau, da hepatite C, principalmente em pacientes que utilizam tratamento antiviral por longos períodos. Essa resistência decorre de mutações no genoma viral, sobretudo na polimerase viral (no caso do HBV), que reduzem a eficácia dos medicamentos antivirais, como lamivudina, entecavir e tenofovir (GISH *et al.*, 2012).

A resistência viral constitui um dos principais entraves à eficácia terapêutica no tratamento das hepatites B e C, especialmente em pacientes submetidos a regimes prolongados de antivirais. No caso da hepatite B, o uso contínuo de medicamentos como lamivudina, entecavir e tenofovir pode induzir a seleção de variantes virais resistentes, comprometendo o controle da replicação viral e acelerando a progressão para cirrose ou carcinoma hepatocelular. As principais mutações associadas à resistência incluem a rtM204V/I, que confere resistência à lamivudina, e a rtL180M, que, em combinação, reduz a eficácia do entecavir. Outra mutação relevante é a rtA181T/V, relacionada à resistência cruzada ao adefovir. No contexto da hepatite C, embora os antivirais de ação direta (DAAs) tenham revolucionado o tratamento, a presença

de polimorfismos nos genes NS5A e NS3/4^a pode reduzir significativamente a resposta terapêutica. Mutações como Y93H e L31M, no gene NS5A, são particularmente preocupantes, pois estão associadas à falha terapêutica com drogas como daclatasvir e ledipasvir. Em estudo realizado na região de Botucatu, foram identificadas variantes do HBV com mutações clássicas de resistência, como rtM204V e rtL180M, destacando a importância da vigilância genotípica para direcionar o tratamento de forma mais eficaz. A genotipagem viral, nesses casos, torna-se essencial para identificar precocemente as mutações de resistência, permitindo ajustes no regime terapêutico e evitando falhas virológicas que poderiam resultar em complicações graves (BARRETO, 2014).

No caso do vírus da hepatite B (HBV), o uso prolongado de antivirais pode selecionar variantes resistentes (mutantes), como a mutação rtM204V/I, associada à resistência à lamivudina, e rtA181T/V, com resistência cruzada ao adefovir e impacto na resposta ao tenofovir. Essas mutações podem comprometer a eficácia da terapia, aumentar a replicação viral e acelerar a progressão para cirrose ou carcinoma hepatocelular (BANG & KIM, 2014).

Diante disso, a vigilância genotípica, por meio de testes de sequenciamento viral, torna-se crucial para identificar precocemente mutações associadas à resistência. A implementação rotineira dessa estratégia, sobretudo em casos de falha terapêutica, coinfeção com HIV, ou em pacientes imunossuprimidos, permite o redirecionamento do tratamento com base no perfil mutacional (OMS, 2022).

Para a hepatite C (HCV), apesar da alta taxa de cura com os antivirais de ação direta (DAAs), a resistência também pode ocorrer, especialmente em pacientes com cirrose ou que falharam em terapias anteriores. Os polimorfismos de resistência associados ao NS5A (como

L31M/V e Y93H) são os mais preocupantes, pois podem reduzir significativamente a eficácia de drogas como daclatasvir, velpatasvir e ledipasvir (SARAZIN *et al.*, 2016).

A vigilância genotípica do HCV também é importante para identificar subtipos raros ou recombinantes, que podem ter menor sensibilidade a determinadas combinações de DAAs. Além disso, o monitoramento pós-tratamento é essencial para detectar recaídas virais e evitar reinfecções, especialmente em populações vulneráveis, como usuários de drogas injetáveis (BRASIL, 2022).

Apesar da relevância clínica, a vigilância genotípica ainda é limitada no Brasil por fatores como custo, falta de laboratórios especializados e ausência de protocolos nacionais padronizados. A ampliação do acesso a esses exames, juntamente com políticas de testagem e seguimento, é indispensável para o controle eficaz das hepatites virais crônicas.

Existe uma preocupação com a reinfecção pela hepatite C em grupos de alto risco (usuários de drogas, homens que fazem sexo com homens, pessoas vivendo com HIV, imunossuprimidos), demonstrando a necessidade de campanhas e medidas preventivas buscando alcançar inclusive aqueles que já apresentaram cura virológica (PEREIRA & CURY, 2022).

O rastreamento da infecção tem sido ampliado através de políticas públicas de testagem em massa, busca ativa e integração com outros programas de saúde. Regiões do país com infraestrutura precária em saúde apresentam dificuldades na efetivação dessas ações (FERREIRA & SILVEIRA, 2024).

No cenário epidemiológico brasileiro, a distribuição das hepatites B e C revela variabilidade regional significativa, influenciada por fatores socioeconômicos, demográficos e comportamentais. Estudos indicam que a prevalência dessas infecções é elevada em determinados

grupos populacionais, reforçando a necessidade de estratégias integradas de vigilância epidemiológica, rastreamento populacional, vacinação e educação em saúde para controle efetivo da transmissão (CARVALHO *et al.*, 2024).

Por configurar um grave problema de saúde pública no Brasil, estima-se que milhões de pessoas estejam infectadas no país, muitas não diagnosticadas, comprometendo o controle epidemiológico e eficácia dessas políticas públicas. Segundo o Ministério da Saúde, entre 2000 e 2023 foram notificados mais de 785 mil casos de hepatites virais no Brasil, sendo 36,8% correspondente à hepatite B e 40,6% à hepatite C (BRASIL, 2024). A distribuição é heterogênea, com as regiões Sul e Sudeste apresentando maior prevalência de hepatite C, enquanto a hepatite B apresenta maiores taxas nas regiões Norte e Centro-Oeste, refletindo disparidades no acesso a serviços de saúde, educação sanitária e cobertura vacinal (LIMA *et al.*, 2020).

No estado do Rio Grande do Norte, entre 2007 e 2015, observou-se predominância de casos de hepatite B e C entre homens, especialmente nas faixas etárias de 20 a 39 anos para a hepatite B e de 40 a 59 anos para a hepatite C. A maioria dos casos foi registrada entre indivíduos de cor parda e com níveis de escolaridade mais baixos, indicando que fatores socioeconômicos desempenham um papel importante na prevalência dessas infecções (ARAÚJO *et al.*, 2020).

Em Vitória da Conquista, na Bahia, entre 2011 e 2014, observou-se que a maioria dos portadores de hepatite B era do sexo masculino, com cor de pele parda, na faixa etária de 29 a 38 anos, e residentes na cidade. A via sexual foi identificada como a principal fonte de infecção, seguida por procedimentos dentários e cirúrgicos. A baixa taxa de vacinação entre os portadores destaca a necessidade de estratégias de

imunização mais eficazes (SANTOS & MORAIS, 2018).

Esses estudos evidenciam que as hepatites B e C afetam predominantemente homens adultos, especialmente nas faixas etárias de 20 a 59 anos, e que fatores como cor de pele, nível de escolaridade e condições socioeconômicas influenciam a prevalência dessas infecções. A concentração de casos em áreas urbanas e a baixa taxa de vacinação entre os portadores reforçam a necessidade de políticas públicas que integrem ações de prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e educação em saúde, com foco nas populações mais vulneráveis.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2022, aproximadamente 296 milhões de pessoas viviam com infecção crônica por HBV enquanto 58 milhões estavam infectadas pelo HCV, juntas causando 1,3 milhão de mortes por ano, sendo uma das maiores causas infecciosas de mortes no mundo, atrás apenas da tuberculose (OMS, 2024).

O Brasil, em comparação com as demais nações, apresenta desafios semelhantes. A meta estabelecida pela OMS é a eliminação das hepatites virais, incluindo a redução de 90% das novas infecções e 65% das mortes relacionadas.

Em 2022, apenas 13% das pessoas com infecção crônica por HBV e 36% com HCV foram diagnosticadas, e apenas 3% e 20%, respectivamente, receberam tratamento (OMS, 2024), o que demonstra que a implementação de políticas públicas integradas e o investimento em saúde são essenciais para alcançar a meta e diminuir o impacto global das infecções.

Dessa forma, compreender profundamente os aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos das hepatites B e C é fundamental para o desenvolvimento e a implementação de políticas públicas de saúde que visem a redução da morbimortalidade associada e a melhoria da

qualidade de vida dos indivíduos afetados no Brasil.

O presente estudo tem como objetivo analisar os dados relacionados à cobertura vacinal contra a hepatite B no Brasil entre os anos de 2018 e 2023, bem como examinar o número de pacientes tratados para hepatite C no mesmo período. Busca-se, ainda, estabelecer uma correlação entre os dois eixos temáticos (prevenção por meio da vacinação e tratamento das infecções) com ênfase nas implicações epidemiológicas e sociodemográficas. Para isso, foi realizada uma análise descritiva e exploratória com base em dados secundários obtidos do sistema DATASUS/TABNET, utilizando abordagem qualitativa e quantitativa.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, complementada por análise de dados secundários obtidos do sistema DATASUS, com foco em estratégias de vacinação e tratamento das hepatites B e C no Brasil. A pesquisa foi realizada entre janeiro e abril de 2025, utilizando as bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Medline, além do repositório do Ministério da Saúde.

Foram utilizados os descritores: "hepatite B", "hepatite C", "vacinação", "tratamento", "prevenção" e "políticas públicas". Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados entre 2013 e 2025, nos idiomas português e inglês, com acesso ao texto completo, que abordassem aspectos epidemiológicos, estratégias de imunização e abordagens terapêuticas das hepatites B e C.

Foram excluídos artigos duplicados, trabalhos disponíveis apenas em formato de resumo e estudos que não apresentavam relevância direta com os objetivos desta pesquisa. Os dados do DATASUS utilizados na pesquisa incluíram

indicadores de cobertura vacinal, distribuição regional de casos e tratamentos disponibilizados pelo SUS.

A análise foi conduzida de forma qualitativa e quantitativa, com organização dos resultados em categorias temáticas. As evidências foram interpretadas com base em parâmetros de saúde pública, a fim de identificar avanços, lacunas e possíveis intervenções de impacto no controle das hepatites virais no Brasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As hepatites virais B e C continuam sendo um grave problema de saúde pública no Brasil, com alta prevalência especialmente em populações vulneráveis. Os dados analisados revelam disparidades regionais no acesso a diagnóstico precoce, vacinação e tratamento adequado.

A vacinação contra hepatite B é amplamente reconhecida como uma medida efetiva de prevenção primária. No entanto, a cobertura vacinal ainda é desigual, sendo mais baixa nas regiões Norte e Nordeste do país. Já em relação à hepatite C, a introdução dos antivirais de ação direta representou um avanço significativo, com taxas de cura superiores a 95%.

Dados do DATASUS referentes ao período de 2018 a 2024 indicam variações significativas na adesão à vacinação contra hepatite B. Em 2018, a cobertura vacinal nacional entre crianças menores de 1 ano foi de 89,4%. No entanto, observou-se uma tendência de queda nos anos seguintes, atingindo 80,2% em 2020, possivelmente devido aos impactos da pandemia de Covid-19 na busca ativa e nas campanhas de vacinação. A partir de 2021, houve uma leve recuperação, com os índices chegando a 83,7% em 2023 e 85,1% em 2024. As regiões Norte e Nordeste apresentaram consistentemente os menores percentuais de cobertura, com destaque para estados como Amapá e Maranhão.

Tabela 11.1 Cobertura vacinal contra hepatite B em crianças menores de 1 ano no Brasil (2018-2024)

Ano	Cobertura vacinal (%)
2018	89,4
2019	86,7
2020	80,2
2021	81,9
2022	82,5
2023	83,7
2024	85,1

Fonte: DATASUS.

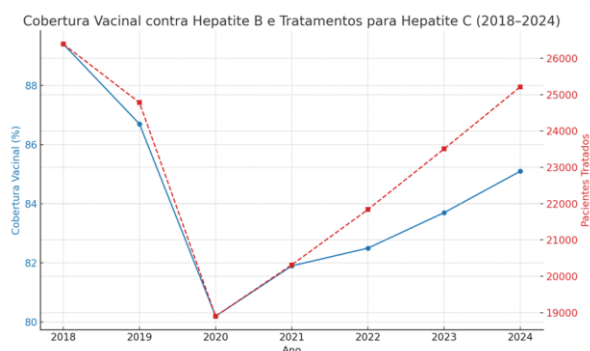
Entre adultos jovens e grupos de risco, a adesão à vacinação mostrou-se ainda mais desigual, com ausência de campanhas específicas em muitos municípios. Esses dados evidenciam a necessidade de estratégias regionais mais eficazes, incluindo ações educativas, ampliação da oferta vacinal e capacitação de profissionais de saúde. A falta de diagnóstico precoce e o baixo acesso aos serviços de saúde dificultam a erradicação dessas infecções. Estratégias integradas que incluem campanhas de conscientização, testagem em massa, ampliação do acesso ao tratamento e investimento em educação em saúde são fundamentais para enfrentar as hepatites.

Tabela 11.2 Tratamentos realizados para hepatite C pelo SUS no Brasil (2018-2024)

Ano	Pacientes tratados
2018	26.392
2019	24.781
2020	18.904
2021	20.317
2022	21.840
2023	23.506
2024	25.214

Fonte: DATASUS.

Figura 11.1 Comparação entre cobertura vacinal contra hepatite B e número de tratamentos para hepatite C (2018-2024)



CONCLUSÃO

A análise dos dados de cobertura vacinal e tratamento realizados no Brasil entre 2018 e 2024 evidencia avanços relevantes, mas também revela desafios persistentes no enfrentamento das hepatites B e C. A tendência de recuperação da cobertura vacinal após a queda observada durante a pandemia de Covid-19 aponta para a resiliência do sistema de saúde, mas também destaca a vulnerabilidade de populações específicas, especialmente nas regiões Norte e Nordeste.

O aumento gradual no número de tratamentos para hepatite C no período analisado reflete

o impacto positivo das políticas de acesso aos antivirais de ação direta (DAAs), consolidando o SUS como um agente fundamental no controle da doença. No entanto, a continuidade e a ampliação dessas estratégias são indispensáveis para alcançar as metas de erradicação propostas pela Organização Mundial da Saúde.

Portanto, é fundamental investir de forma coordenada em campanhas de vacinação, educação em saúde e ampliação da rede de diagnóstico e tratamento. A integração dessas ações com dados epidemiológicos atualizados e acessíveis, como os do DATASUS, pode guiar decisões mais eficazes e equitativas na luta contra as hepatites virais no Brasil. Diante desse cenário, torna-se imprescindível o aprofundamento do conhecimento sobre os aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos das hepatites B e C, a fim de subsidiar estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento. A compreensão integrada dessas dimensões é fundamental para o fortalecimento das políticas públicas de saúde e para o alcance das metas globais de eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, J.L.F. *et al.* Perfil epidemiológico das hepatites virais B e C no estado do Rio Grande do Norte. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, v. 24, p. 29, 2020. doi: 10.21680/2446-7286.2020v6n3ID20537.
- BANG, K.B. & KIM, H.J. Management of antiviral drug resistance in chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, p. 11641, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11641.
- BARRETO, S.F.D. Perfil de mutações de resistência e polimorfismos genéticos em variantes do vírus da hepatite B circulantes na região de Botucatu [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: hepatites virais 2023. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- CARVALHO, J.L.G. *et al.* Hepatites virais no Brasil: perfil epidemiológico de 2018 a 2023 e estratégias de controle. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, 2024. doi: 10.34119/bjhrv7n5-251.
- CELESTINO, P.L.O. *et al.* Avanços recentes no tratamento da hepatite viral: eficácia das terapias antivirais e impacto na prevenção do câncer hepático. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, 2024. doi: 10.34119/bjhrv7n5-052.
- DAVID, M.C. *et al.* A systematic review and meta-analysis of management options for adults who respond poorly to hepatitis B vaccination. *Vaccine*, v. 33, p. 6564, 2015. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.051.
- DI BISCEGLIE, A.M. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, v. 49, S56, 2011. doi: 10.1002/hep.22962.
- DUFOUR, R. Hepatitis C: removing barriers to diagnosing the “silent epidemic”. *Clinical Chemistry*, v. 57, p. 939, 2011. doi: 10.1373/clinchem.2011.166074.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER - EASL. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, v. 67, p. 370, 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- FERREIRA, C.T. & SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 7, p. 473, 2004. doi: 10.1590/S1415-790X2004000400010.
- FERREIRA, R.C.V. *et al.* Hepatite viral C: revisão bibliográfica. *Revista Saúde Unioledo*, v. 2, p. 129, 2024.
- GISH, R. *et al.* Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 12, p. 341, 2012. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70314-0.
- HYAMS, K.C. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*, v. 20, p. 992, 1995. doi: 10.1093/clinids/20.4.992.
- LOK, A.S.F. & McMAHON, B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, v. 50, p. 661, 2009. doi: 10.1002/hep.23190.
- MÉDICOS SEM FRONTEIRAS BRASIL - MSF BRASIL. Redução alarmante na testagem de hepatite C no Brasil. MSF Brasil, São Paulo, 2024.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Hepatitis B and C: global progress report 2024. Geneva: WHO, 2024.
- PEREIRA, G.H. & CURY, S. Reinfecção por hepatite C em PVHIV, pode ser uma preocupação? *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 102441, 2022. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102498.
- ROMANO, L. & ZANETTI, A.R. Vacinação contra a hepatite B: uma visão histórica com foco nas conquistas italianas. *Viruses*, v. 14, p. 1515, 2022. doi: 10.3390/v14071515.
- SARAZIN, C. *et al.* NS5A resistance-associated substitutions: epidemiology and impact on the efficacy of hepatitis C therapy. *Journal of Hepatology*, v. 65, p. 1221, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.002.
- SANTOS, A.C.S. & MORAIS, M.T.M. Perfil epidemiológico e sociodemográfico dos portadores de hepatite B de um município do sudoeste baiano. *Revista Ciência e Saúde, Vitória da Conquista*, v. 14, p. 9, 2018. doi: 10.22481/rsc.v14i1.537.
- SOUSA, L.F.O. *et al.* Mortalidade por hepatites no Brasil e regiões, 2001–2020: tendência temporal e análise espacial. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, 2023.
- WEISSMANN, L. *et al.* Hepatitis B viremia in HIV-coinfected individuals under antiretroviral therapy. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 23, 2019. doi: 10.1016/j.bjid.2019.10.002.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 12

IMUNOLOGIA DA TUBERCULOSE: TUBERCULOSE ATIVA *VERSUS* INFECÇÃO LATENTE

LORENZO RIVA EKMAN¹
MATHEUS BRATHWAITE SCHMITT¹
LEONARDO FERREIRA BOENO¹
CAROLINA DE ANDRADE BISSANI¹
EDUARDA DESSANTI BORGES¹
BÁRBARA LINDENMEYER WELTER¹
ISABELLA HERINGER PADILHA¹
ISABELA GIACOMINI SAUERESSIG¹
LORENZO MAGNUS SOTILLE¹
LUIZA RIBEIRO DOTTI¹
ANTÔNIA BELTRÃO LANÇA¹
FRANCISCO KALLFELZ DA COSTA¹
VINICIUS FELIPE REOLON¹

1. Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave

Tuberculose; Mycobacterium tuberculosis; Imunologia.

DOI: 10.59290/9520051059

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), permanece como uma das doenças infecciosas mais relevantes em termos de morbimortalidade global, configurando-se como um importante desafio de saúde pública, especialmente em países subdesenvolvidos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023), estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada pelo bacilo, embora a maioria dos indivíduos permaneça assintomática, em estado de ILTB. A minoria progride para a forma ativa da doença, que pode se manifestar clinicamente após semanas, meses ou até anos da exposição inicial.

A evolução da infecção pelo Mtb é multifatorial e depende de uma complexa interação entre o bacilo e o sistema imunológico do hospedeiro. Essa interação pode resultar em diferentes desfechos, como a eliminação do patógeno, o estabelecimento de uma infecção latente (ILTB) ou a progressão para a TB ativa. A compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes a esses diferentes desfechos é fundamental não apenas para a elucidação da fisiopatologia da TB, mas também para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais sensíveis e tratamentos e medidas preventivas mais eficazes.

Neste capítulo, serão discutidos os principais aspectos da resposta imunológica à infecção por Mtb, com ênfase nas diferenças entre a TB ativa e a ILTB. Serão abordadas as características da imunidade inata e adaptativa, a formação e manutenção do granuloma, os mecanismos de contenção e de evasão imunológica, os fatores envolvidos na progressão da ILTB para a doença ativa e os biomarcadores imunológicos com potencial valor clínico. O objetivo do capítulo é sintetizar, com base em uma revisão narrativa da literatura científica recente, o conhecimento atual sobre os determinantes

imunológicos que definem o espectro clínico da TB.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de abril a maio de 2025, com o objetivo de discutir os principais mecanismos imunológicos que diferenciam a TB ativa da ILTB causada pelo Mtb.

As buscas bibliográficas foram conduzidas nas bases de dados PubMed e PubMed Central (PMC). Foram utilizados os seguintes descritores, em inglês, combinados com os operadores booleanos AND e OR: “*tuberculosis*”, “*latent tuberculosis infection*”, “*active tuberculosis*”, “*immune response*”, “*innate immunity*”, “*adaptive immunity*”, “*granuloma*”, “*immune evasion*”, “*biomarkers*” e “*progression to active TB*”.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra, publicados em inglês ou português, entre os anos de 2010 e 2024, e que abordassem de maneira direta os aspectos imunológicos relacionados à infecção pelo Mtb, com ênfase na diferenciação entre a ILTB e a doença ativa. Foram considerados estudos do tipo revisão narrativa, revisão sistemática, revisão de escopo, meta-análises e artigos originais com foco imunológico.

Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, publicações disponíveis apenas na forma de resumo, estudos que não abordassem diretamente os mecanismos imunológicos da TB ou que não se enquadrassem nos critérios de idioma, período ou tipo de publicação.

Após a aplicação dos critérios de seleção, foram incluídos 11 artigos na análise final. As informações extraídas foram organizadas e discutidas de forma descritiva, estruturadas em categorias temáticas que compõem os tópicos principais da discussão do capítulo: panorama

geral da TB e distinções entre TB ativa e ILTB; respostas imunes inata e adaptativa; formação e manutenção do granuloma; mecanismos imunológicos de contenção da infecção; progressão para a TB ativa; e biomarcadores imunológicos.

DISCUSSÃO

Panorama geral da TB

A TB é uma doença infecciosa crônica causada pelo agente etiológico *Mtb*. O bacilo identificado em 1905 por Robert Koch, algo que lhe propiciou o Nobel de Medicina, é descrito como altamente adaptável e possuidor de diversos mecanismos de evasão para sobreviver dentro de seu hospedeiro. Por isso, atualmente, a TB representa um problema de saúde pública mundial, sendo que em 2023 a doença voltou a ser a principal causa de morte por um único agente infeccioso após ser substituída pelo Covid-19 por três anos, segundo a Organização Mundial da Saúde em 2025.

Além disso, a TB é a maior causa de morte na população com HIV, uma vez que as pessoas com HIV são 16 vezes mais propícias a contraírem TB quando comparadas com indivíduos sem HIV. Ademais, a doença é uma grande causadora de mortes relacionadas a um organismo multirresistente a medicamentos. Inclusive, a TB multirresistente (MDR-TB) é uma crise de saúde e segurança pública, sendo que uma das metas de desenvolvimento sustentável das Nações Unidas é dizimar a epidemia de TB até 2030. Esse quadro mundial só é possível devido ao mecanismo de contato que o *Mtb* exerce dentro do sistema imunológico do hospedeiro.

O modo de transmissão do *Mtb* é possível a partir do contato com aerossóis (por meio de espirros, tosse ou fala) de outros indivíduos que estejam com a TB ativa em pulmões ou garganta. Na infecção, a interação do *Mtb* com o sistema imune (inicialmente com as células da

imunidade inata) do indivíduo será determinante para os desfechos infecciosos possíveis: eliminação, latência ou progressão para a doença ativa. O curso clínico da doença é dependente de múltiplos fatores. A infecção primária de TB evolui para uma doença ativa em cerca de 10% dos casos e o restante deles desenvolve latência. Dos casos de ILTB, o risco de progressão para a doença ativa é estimado entre 5 e 10%, sendo maior nos primeiros 1 a 2 anos de infecção.

Diferenças entre TB ativa e ILTB

A TB latente é desenvolvida quando os bacilos do *Mtb* atingem os alvéolos, sendo que são fagocitados por macrófagos (predominantemente os do tipo M1 pró-inflamatórios, que são mais eficazes na contenção), células dendríticas e fagócitos, que iniciam uma resposta imune adaptativa, mediada principalmente por células T CD4+. Isso levará a formação de um granuloma pulmonar, característica de um equilíbrio persistente entre o patógeno e o sistema imune, resultando em um quadro assintomático. Nesse granuloma, o *Mtb* permanece viável e em estado não replicante, aguardando um momento propício para a ativação da doença, o que pode levar décadas ou até não acontecer. Esses pacientes terão positividade no teste tuberculínico (TST) e ensaio de liberação interferon-gama (IGRA), detectando a resposta imunológica ao *Mtb*.

Por outro lado, o quadro de uma TB ativa é possível quando há uma ruptura da contenção imune pelo bacilo, ocorrendo uma replicação ativa do *Mtb* e a apresentação de sintomas clínicos. Nesse caso, os granulomas tornam-se disfuncionais e necróticos, ocorrendo uma replicação descontrolada do bacilo, concomitantemente a um aumento de células gigantes multinucleadas, macrófagos espumosos (macrófagos ricos em lipídeos que promovem evasão

imune) e produção de TGF- β e IL-10, que reduzem a eficácia da resposta imune. É causada inflamação significativa e destruição tecidual. A manifestação clínica se dá pelos sinais e sintomas, sendo eles principalmente febre, tosse, emagrecimento, fadiga, sudorese noturna, fraqueza e dor no peito. Adicionado a isso, existe um alto potencial de transmissão relacionado à TB ativa, dado que é nessa fase que é possível a contaminação.

A atividade da TB não deve ser entendida apenas como uma dicotomia rígida entre latente e ativa, mas como um espectro imunológico. A doença tem maior chance de ser reativada em casos de idade avançada, imunossupressão (como HIV, uso de anti-TNF ou transplantados) ou comorbidades. Entretanto, a maioria das pessoas com ILTB não desenvolve a doença ativa, sendo algo sugestivo de uma eliminação dos bacilos. É importante salientar que o sistema imune de cada indivíduo é essencial para o sucesso de uma resposta adequada à infecções.

Formação e manutenção do granuloma

A formação do granuloma tem um papel evolutivo tanto para o Mtb quanto para o hospedeiro. Ele permite ao hospedeiro conter e prevenir a disseminação da bactéria, sendo que a maioria deles permanece assintomático. No entanto, ele permite ao germe sua latência e reativação, permitindo a transmissão da doença a outras pessoas após muito tempo de latência. É formada a partir da resposta pró-inflamatória do hospedeiro e requer uma expressão equilibrada de citocinas e quimiocinas, como TNF- α e outros.

O granuloma é formado por macrófagos infectados e não infectados, que podem se transformar em macrófagos epitelioides, macrófagos espumosos ou células gigantes multinucleadas. O núcleo central é cercado por neutrófilos, células dendríticas, fibroblastos, linfócitos T e B,

e, com o tempo, se torna um ambiente hipóxico e necrótico. Estudos mostraram que a resposta imune inata é suficiente para iniciar o granuloma e que o recrutamento de macrófagos permissivos, mediado por proteínas micobacterianas (como ESX-1), é essencial. Esses macrófagos podem migrar para formar granulomas secundários. Lipídios micobacterianos também são fundamentais, pois suprimem funções dos macrófagos e atraem mais células, favorecendo a disseminação. Os granulomas variam em composição celular, oxigenação, carga bacteriana e inflamação, e essa heterogeneidade ocorre tanto entre diferentes indivíduos quanto dentro de um mesmo indivíduo.

Resposta imune inata

A resposta imune inata à infecção por Mtb tem papel central na contenção inicial da doença. O reconhecimento do patógeno por receptores do tipo Toll (TLRs) desencadeia vias de transdução de sinal que culminam na produção de citocinas pró-inflamatórias. Esse processo visa conter a replicação bacteriana e iniciar a formação do granuloma. No entanto, o Mtb desenvolveu estratégias para manipular essas vias e favorecer sua sobrevivência intracelular. Diferentes cepas da micobactéria ativam preferencialmente TLR2 ou TLR4, e polimorfismos em genes de TLRs, como observados em populações da Índia, têm sido associados a formas mais graves da doença.

Além disso, intermediários reativos de nitrogênio, como o óxido nítrico, desempenham função antimicrobiana relevante. Os macrófagos alveolares, células sentinelas da imunidade inata, fagocitam o Mtb e definem os rumos da resposta imune subsequente. No entanto, o bacilo pode modular essas células por meio da inibição da fusão fagolisossomal, neutralização de

radicais tóxicos e entrada em um estado de latência intracelular, contribuindo tanto para resistência quanto para persistência da infecção.

Células mieloides como as células dendríticas (DCs) convencionais também participam da imunidade inata por meio da captura de antígenos e sua apresentação a linfócitos T, estabelecendo uma ponte entre as respostas inata e adaptativa. Já os monócitos inflamatórios secretam citocinas como IL-1 α , IL-1 β e TNF- α , além de iNOS, desempenhando papel importante no controle da infecção. Entretanto, sua função pode ser modulada por citocinas como IL-10 e por interferons tipo I e IFN- γ , que ajustam o equilíbrio entre inflamação e imunorregulação.

As DCs inflamatórias derivadas de monócitos (mDCs) representam uma população multifuncional, com capacidade de secretar simultaneamente citocinas pró e anti-inflamatórias. Altamente migratórias, concentram-se no parênquima pulmonar e sua atividade é fortemente regulada por interferons do tipo I, que suprimem a produção de IL-1 e iNOS e aumentam a liberação de IL-10.

Por fim, os neutrófilos têm papel ainda controverso na TB. Embora sejam as células mais abundantes nas vias aéreas de pacientes com doença ativa, seu impacto pode ser tanto protetor quanto deletério. Contribuem para a defesa antimicrobiana via produção de espécies reativas de oxigênio, TNF- α e formação de armadilhas extracelulares (NETs). Podem auxiliar na apresentação antigênica e, por outro lado, podem assumir fenótipo imunoregulador com produção de IL-10 e estão implicados na necrose tecidual, cavitação pulmonar e progressão da doença em estágios avançados.

Resposta imune adaptativa

A resposta imune adaptativa desempenha um papel central na contenção da infecção por Mtb e na determinação dos desfechos clínicos

da TB, como a latência ou a progressão para doença ativa. Após a exposição inicial ao Mtb e a ativação da imunidade inata, a transição para a fase adaptativa é crítica para o controle a longo prazo da infecção. Essa resposta, embora altamente especializada e direcionada, é alvo constante de subversão por parte do bacilo, o que contribui para a complexidade e a persistência da doença.

O início da imunidade adaptativa ocorre quando antígenos do Mtb, processados por células apresentadoras (como macrófagos e células dendríticas), são apresentados às células T no contexto das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A apresentação via MHC classe II ativa linfócitos T CD4⁺, enquanto a via MHC classe I estimula células T CD8⁺. Esse processo é fundamental para a diferenciação de células T em subtipos efetores e de memória. Contudo, o Mtb desenvolveu mecanismos sofisticados para interferir nessa ativação, incluindo a inibição da maturação das células dendríticas, a redução da expressão de MHC-II e a indução de citocinas reguladoras como IL-10, que limitam a ativação e proliferação de células T.

As células T CD4⁺, especialmente do subtipo Th1, são consideradas o principal eixo da resposta protetora adaptativa contra o Mtb. Elas secretam grandes quantidades de interferon-gama (IFN- γ), que ativa macrófagos para uma resposta antimicrobiana mais eficaz, com produção de óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio capazes de destruir o bacilo fagocitado. Além disso, a interação entre linfócitos T e macrófagos ocorre de forma dinâmica dentro dos granulomas, que são estruturas organizadas formadas para conter a infecção. No entanto, em muitos casos, a arquitetura do granuloma impede o contato eficiente entre essas células, limitando a ação das respostas efetoras.

Outras subpopulações de linfócitos T também desempenham papéis relevantes. As células Th17, por exemplo, produzem IL-17 e estão envolvidas no recrutamento de neutrófilos e na manutenção das barreiras mucosas, embora sua importância na proteção contra o Mtb ainda seja menos estabelecida que a das Th1. Já os linfócitos T CD8⁺ exercem funções citotóxicas, promovendo a destruição de células infectadas por meio de granzimas e perforina, além de produzirem IFN- γ e TNF- α , o que reforça a ativação de macrófagos. A eficácia dessa resposta citotóxica, contudo, também pode ser comprometida pela capacidade do Mtb de inibir a apresentação antigênica cruzada e de se esconder em nichos celulares inacessíveis.

Durante a fase de latência, a resposta adaptativa é sustentada por células T de memória. Nesse estágio, predominam células T de memória central (TCM), capazes de se proliferar rapidamente e de migrar para os tecidos inflamatórios em caso de reativação da infecção. Em contraste, na TB ativa, observa-se um predomínio de células de memória efetora (TEM), que refletem um estado de resposta inflamatória exacerbada, porém menos duradoura.

A resposta adaptativa também é influenciada por fatores externos e condições clínicas do hospedeiro. Em indivíduos imunossuprimidos, como pessoas vivendo com HIV, a depleção de células T CD4⁺ compromete severamente a contenção do Mtb, facilitando a reativação da ILTB. Curiosamente, mesmo em coinfectados, alguns marcadores funcionais das células T, como a produção de IFN- γ e IL-2, podem permanecer relativamente preservados, o que demonstra a complexidade e a resiliência parcial da resposta adaptativa frente à imunodeficiência.

Mecanismos imunológicos de contenção da infecção e progressão para TB ativa

Após a exposição ao Mtb, a maioria dos indivíduos infectados é capaz de conter a infecção em sua forma latente, sem sinais ou sintomas clínicos. Entretanto, 5 a 10% desses indivíduos progridem para a forma ativa no decorrer de suas vidas, especialmente ao serem expostos a fatores de risco que comprometam o sistema imune.

A diferença entre contenção e progressão é determinada pela natureza imunológica do hospedeiro e pela habilidade do Mtb de subverter os mecanismos de defesa já abordados anteriormente. A infecção se inicia nos alvéolos pulmonares, local onde os bacilos sofrem fagocitose pelos macrófagos residentes. A detecção dos componentes micobacterianos por receptores padrão, induz a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, que recrutam outras células do sistema imune inato. Apesar da resposta inicial, o Mtb apresenta diversos e sofisticados mecanismos de evasão, como o poder de inibir a maturação do fagossomo e sua fusão com o lisossomo, impedir a autofagia através da produção de proteínas que danificam a membrana fagossomal, permitindo não somente a sobrevivência do bacilo, como a redução da exposição de antígenos imunogênicos ao sistema adaptativo. Ainda, o Mtb promove a morte celular por meio de necrose em detrimento da apoptose, o que leva à liberação descontrolada de bacilos no meio extracelular e favorece sua disseminação.

Com o progresso da resposta imune, ocorre a formação do granuloma, abordada de maneira mais aprofundada na subseção anterior, que atua como barreira imunológica, limitando a disseminação bacteriana e restringindo o crescimento do Mtb. No entanto, esse equilíbrio é frágil. Com o tempo, o granuloma pode se tornar hostil para o sistema imune, sobretudo por

conta da necrose caseosa no centro da lesão, formadora de zona hipóxica e pouco vascularizada, o que, ao mesmo tempo que impede o crescimento ativo do bacilo, limita a penetração de células imunes e de fármacos, favorecendo a persistência bacteriana em estado latente.

A progressão para a forma ativa de infecção representa um desequilíbrio entre os mecanismos de contenção imunológica já discutidos e os fatores que favorecem a sobrevivência e a replicação do Mtb. Situações de imunossupressão ou disfunção do mecanismo complexo do granuloma tuberculoso podem interferir nesse equilíbrio e permitir a reativação da doença. Vale ressaltar que, mesmo na latência, o Mtb permanece metabolicamente ativo, sob vigilância constante de células do sistema imune do hospedeiro.

Alterações imunológicas progressivas, como a exaustão funcional das células T CD4⁺ e o aumento da atividade de células Treg, comprometem a resposta efetora e favorecem a evasão do bacilo. Paralelamente, a polarização dos macrófagos para o fenótipo M2 reduz sua atividade microbicida, enquanto a necrose caseosa e a ruptura dos granulomas facilitam a disseminação bacilar para o espaço aéreo. Ademais, como já mencionado, fatores sistêmicos como HIV, diabetes, drogas imunossupressoras e desnutrição aumentam o risco de reativação. Estudos apontam que indivíduos que progridem para TB ativa apresentam assinaturas pró-inflamatórias e genes relacionados à senescência e remodelamento tecidual mais pronunciados, achados que sustentam o conceito de que a progressão da TB acontece em um contínuo clínico e imunológico, com fases subclínicas que representam oportunidades críticas para diagnóstico precoce e intervenção.

Biomarcadores imunológicos

No que diz respeito ao panorama das diferenças entre TB ativa e a ILTB, a principal lacuna existente, reforçada nos artigos analisados, é a ausência de um teste diagnóstico capaz de diferenciar esses dois estágios da patologia.

Atualmente, os testes mais utilizados são o TST, o qual utiliza a tuberculina, um derivado proteico purificado da Mtb, para analisar a resposta imunológica e identificar possível exposição à bactéria, e o IGRA, mais utilizado em pessoas vacinadas com a BCG e que utiliza uma amostra de sangue para testar a exposição a proteínas específicas do Mtb, avaliando se haverá liberação de IFN- γ pelos linfócitos T. Ambos os testes supracitados não têm a capacidade de distinguir a ILTB da TB ativa, e não identificam quem irá progredir para TB ativa, levando ao foco principal das pesquisas realizadas.

Pollock *et al.* (2013) realizaram um estudo com adultos separados em grupos pela presença de TB ativa ou ILTB, por meio das técnicas ELISpot de IFN- γ para triagem inicial, citometria de fluxo multiparamétrica para avaliação funcional (IFN- γ , IL-2, TNF- α) e fenotípica (CD45RA, CCR7, CD127), análise de subconjuntos de memória (naïve, TCM, TEM, TEMRA) e geração de curvas ROC. Nele, foram encontrados resultados favoráveis principalmente com relação às respostas de células T CD4⁺ e CD8⁺, os quais indicam: frequências mais altas de células T CD4⁺ e CD8⁺ específicas para PPD e antígenos RD1 que produziam IFN- γ , TNF- α ou ambos, comparados com ILTB; predominância de células T Central Memory (TCM) na ILTB e predominância de células T de memória efetora (TEM) na TB ativa; expressão de CD127 significativamente reduzida nas células T CD4⁺ específicas em TB ativa, sinalizando ativação e diferenciação terminal. Além disso, o subconjunto CD4⁺ TNF- α -only

CD45RA⁺CCR7⁻CD127⁻ (TEFF) foi marcador altamente discriminatório.

Liu *et al.* (2017) realizaram um estudo com foco nos mecanismos da imunidade inata contra o Mtb, chegando aos seguintes resultados acerca da presença de células do sistema imunológico nas diferentes formas da doença: excesso de neutrófilos e aumento de macrófagos espumosos e células gigantes multinucleadas altamente relacionados com a imunopatologia da TB ativa; macrófagos M1 (pró-inflamatórios) mais associados à ILTB; macrófagos M2 (reguladores) mais relacionados à progressão para a TB ativa.

Outros biomarcadores também foram abordados, como: citocinas e quimiocinas, associando a coexpressão de IL-2 + IFN- γ por células T CD4⁺ com a ILTB estável; perfis transcricionais (expressões gênicas), indicando que perfis sanguíneos de RNA mensageiro revelam assinaturas de progressão para TB ativa; resposta de anticorpos, revelando que anticorpos contra antígenos glicolipídeos do Mtb (ex: LAM, arábino mannan) têm potencial como marcadores de exposição e resposta, e que anticorpos específicos podem distinguir entre diferentes estados de infecção, embora com limitações em sensibilidade/especificidade.

Por mais que muitos resultados favoráveis tenham sido obtidos, é importante salientar que

nenhum estudo ainda é totalmente conclusivo. Por isso, segue sendo extremamente necessária a busca por biomarcadores imunológicos que contribuam efetivamente para o diagnóstico diferencial entre TB ativa e ILTB, bem como para uma possível progressão da ILTB à TB ativa.

CONCLUSÃO

A imunologia da tuberculose revela a complexidade da interação entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o sistema imune do hospedeiro, sendo determinante para os diferentes desfechos clínicos da infecção. A distinção entre TB latente e ativa envolve não apenas o comportamento do bacilo, mas principalmente a competência imunológica individual e os mecanismos de contenção ou falha dessa resposta. A formação e a manutenção dos granulomas, o papel das células T CD4⁺ e CD8⁺ e as estratégias de evasão imunológica do Mtb reforçam o caráter dinâmico e multifacetado da doença. Apesar dos avanços na identificação de biomarcadores imunológicos promissores, ainda persiste o desafio de obtenção de ferramentas diagnósticas capazes de diferenciar com precisão os estágios da infecção. A compreensão adequada desses mecanismos imunológicos é essencial para o aprimoramento das estratégias clínicas e terapêuticas no enfrentamento global da TB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical and Developmental Immunology*, v. 2011, 2011. doi: 10.1155/2011/814943.
- BOOM, W.H *et al.* The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, p. 773, 2021. doi: 10.1172/JCI136222.
- CADENA, A.M. *et al.* Heterogeneity in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, p. 691, 2017. doi: 10.1038/nri.2017.69.
- COPPOLA, M.T. *et al.* Cell-mediated immune responses to in vivo-expressed and stage-specific *Mycobacterium tuberculosis* antigens in latent and active tuberculosis across different age groups. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 213, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00103.
- CRONAN, M.R. In the thick of it: formation of the tuberculous granuloma and its effects on host and therapeutic responses. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.820134.
- DUTTA, N.K. & KARAKOUSIS, P.C. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 78, p. 343, 2014. doi: 10.1128/MMBR.00010-14.
- 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.
- MOHAMMADNABI, N. *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*: the mechanism of pathogenicity, immune responses, and diagnostic challenges. *Infection and Drug Resistance*, v. 17, p. 189, 2024. doi: 10.1002/jcla.25122.
- POLLOCK, K.M. *et al.* T-cell immunophenotyping distinguishes active from latent tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 208, p. 952, 2013. doi: 10.1093/infdis/jit265.
- RUIZ-SÁNCHEZ, B.P. *et al.* Differential activation of innate and adaptive lymphocytes during latent or active infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 112, p. 93, 2022. doi: 10.1111/1348-0421.13019.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Índice Remissivo

Anticorpos Monoclonais, 8
Asma, 1

Câncer de Colo de Útero, 76
Células CAR-T, 8
Coagulação, 30
Covid-19, 39

Diagnóstico, 14

Enteroparasitoses, 70
Exacerbação Viral, 1

Glifosato, 21

Hepatites, 85
Hortaliças Folhosas, 70
HPV, 76

Imunização, 39
Imunologia, 21, 30, 94
Imunomoduladores, 8
Imunotrombose, 30

Infecções Crônicas, 46
Infecções Virais, 46

Linfoma Não Hodgkin, 21

Mycobacterium tuberculosis, 94

Pneumonia, 14
Prevenção, 85

Resposta Imunológica, 1
Risco, 60

Saúde Pública, 39, 70
Sistema Imunológico, 46
Suínos, 60

Tratamento, 14
Trichinella spiralis, 60
Tuberculose, 94

Vacinação, 76, 85

