
EDIÇÃO V

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias



Organizadores

Guilherme Barroso L. de Freitas; Camilla Castro de Almeida

Imunologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias

Edição V

Organizadores

Guilherme Barroso L. de Freitas

Camilla Castro de Almeida



2025

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 Líbano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

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, 2025.

1 livro digital; 135 p.; ed. V; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-234-5

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-234-5>

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

CDD 610

CDU 61

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

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 V

Sumário

CAPÍTULO 1 - O ASPECTO CLÍNICO-DIAGNÓSTICO DA COVID-19 EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	1
CAPÍTULO 2 - EFICÁCIA <i>IN VITRO</i> DE FORMULAÇÕES DE <i>BEAUVERIA BASSIANA</i> CONTENDO DIFERENTES CONCENTRAÇÕES CONIDIAIS SOBRE ESTÁGIOS IMATUROS DE HELMINTOS GASTROINTESTINAIS DE CAPRINOS	8
CAPÍTULO 3 - SÍNDROME DE LOEFFLER: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E FISIOPATOLOGIA PARASITÁRIA	19
CAPÍTULO 4 - AÇÕES DE ENFERMAGEM NA PREVENÇÃO DE PARASITAS INTESTINAIS EM CRIANÇAS	26
CAPÍTULO 5 - DESAFIOS IMUNOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DAS DOENÇAS CAUSADAS PELO VÍRUS DA ZIKA, DENGUE E CHIKUNGUNYA	33
CAPÍTULO 6 - TOXOPLASMOSE: MECANISMOS DE DEFESA IMUNOLÓGICA.....	45
CAPÍTULO 7 - ESQUISTOSSOMOSE: RESPOSTA IMUNOLÓGICA E FATORES DE PATOGENICIDADE	50
CAPÍTULO 8 - MALÁRIA: IMUNOPATOLOGIA E CONTROLE IMUNOLÓGICO	59
CAPÍTULO 9 - LEISHMANIOSE: RESPOSTA IMUNE E EVASÃO PARASITÁRIA.....	68
CAPÍTULO 10 - DOENÇA DE CHAGAS: IMUNOLOGIA E MECANISMOS DE PATOGÊNESE	74
CAPÍTULO 11 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE E O BLOQUEIO DA TERMODIMORFIZAÇÃO DO FUNGO EM MULHERES.....	82
CAPÍTULO 12 - PATOGÊNESE DA INFECÇÃO POR <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> : MECANISMOS IMUNITÁRIOS NA PROGRESSÃO DA DOENÇA	89
CAPÍTULO 13 - INFECÇÕES VIRAIS: HEPATITE B.....	101
CAPÍTULO 14 - IMUNIDADE CONTRA TOXOPLASMOSE: MECANISMOS DE DEFESA E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS	111
CAPÍTULO 15 - IMUNOLOGIA DA TOLERÂNCIA MATERNA	122

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 1

O ASPECTO CLÍNICO-DIAGNÓSTICO DA COVID-19 EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ADELSON JUNHO CARVALHO DA SILVA¹
ANTHONY AUGUSTO DE SOUSA TELES¹
CAMILA BENTES MOTTA⁴
ISABELLA CORREA DE MIRANDA⁵
JESSICA FERREIRA ARRAES CARDOSO³
KASSIANE COUTO DA COSTA¹
LEONARDO AUGUSTO DE SOUZA⁵
LUCAS DA SILVA VINAGRE¹
LUÍS EDUARDO ARRAES SANTOS²
LUNA WANESSA VIANNA BEZERRA⁴
MÁRCIO MIRANDA SANTOS⁵
MARCOS VINICIUS RIBEIRO LOBATO¹
MANOAN SIMIONI FERREIRA⁵
SAMUEL CAMPELO DE SOUSA GATINHO¹
SARA MARTINS PEREIRA¹

1. Discente - Medicina na Universidade Federal do Pará, campus Belém.
2. Discente - Medicina no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, campus Belém.
3. Médica - Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Campus Belém.
4. Médica - Centro Universitário do Pará, campus Belém.
5. Médico (a) - Universidade Brasil, Campus Fernandópolis.

Palavras-chave
Covid-19; Sepse; Manejo.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.1

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

No decorrer do final do ano de 2019, na cidade de Wuhan, na China, ocorreu um surto de pneumonia de origem desconhecida, o SARS-CoV-2, um novo tipo de coronavírus (RAMOS *et al.*, 2022). Essa nova doença foi denominada Covid-19, sendo declarada como pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

O Covid-19 apresenta sintomas típicos de uma síndrome gripal, apresentando na maioria dos pacientes uma sintomatologia leve. Porém, cerca de 5% dos pacientes infectados podem evoluir para quadros mais graves, necessitando de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo a sepse a principal causa de morte no mundo todo, com estimativa de mais de 11 milhões de mortes no mundo todo e 240 mil no Brasil (RAMALHO NETO *et al.*, 2020).

A sepse é definida como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida, ocasionando um conjunto de manifestações graves em todo o organismo, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Nesse sentido, diante da gravidade do quadro, a disfunção orgânica múltipla, o choque séptico e a sepse compõem as principais causas de óbito em pacientes com Covid-19 (SANTOS *et al.*, 2023).

A interação do SARS-CoV com o sistema imune é complexa. Na maioria dos pacientes infectados, a resposta imunológica e a evolução clínica são favoráveis. No entanto, em alguns indivíduos, observa-se o fenômeno conhecido por “tempestade citocínica”, caracterizada por uma notória hiperresponsividade imune na fase aguda mediada por ativação macrofágica e linfocitária, causada pelo vírus. Tal evento está associado a um pior prognóstico (STAUB & STAUB, 2022).

A liberação exacerbada de mediadores inflamatórios e a desregulação do sistema de coagulação são fatores que colaboram para o desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e predispõe à necessidade de suporte respiratório, além da instabilidade clínica/hemodinâmica e consequentemente, evolução com insuficiência múltipla de órgãos (RAMALHO *et al.*, 2021).

Além disso, a contaminação simultânea de dois ou mais agentes microbiológicos, em especial na presença de choque séptico, é possível. Desse modo, a investigação de outros agentes na suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2 deve ser realizada de acordo com a condição do paciente, como diante de um quadro clínico sugestivo de disfunção orgânica (MENDES *et al.*, 2021).

Atualmente, com o avanço dos estudos, há estratégias que têm como objetivo otimizar a estruturação dos serviços de terapia intensiva na resposta ao Covid-19, assegurando a qualidade no atendimento aos pacientes e a proteção dos trabalhadores da área da saúde. As orientações para a entrada em serviços de medicina intensiva não se baseiam em critérios rigorosos, mas numa avaliação caso a caso, o que inclui a percepção do médico sobre a gravidade em cada momento e a gestão global dos recursos disponíveis (MENDES *et al.*, 2020).

É recomendado que todos os doentes com pneumonia grave recebam oxigenioterapia que deve ser feita com cânulas nasais a 4 L/ minuto com objetivo de obter a saturação de oxigênio $\geq 92\%$. Por outro lado, sabe-se, que diante de um quadro de insuficiência respiratória hipoxêmica, o retardo na intubação traqueal está associado ao aumento da mortalidade (MENDES *et al.*, 2020).

É aconselhável evitar a utilização de corticosteroides, a não ser que haja uma indicação

específica por outros fatores, como o agravamento da doença pulmonar obstrutiva crônica ou choque séptico (conforme as diretrizes da Campanha Sobrevivendo à Sepse). Sugere-se, em caso de pneumonia grave suspeita (que aguarda a confirmação do SARS-CoV-2), o início de terapia antibiótica associada à vacinação contra a gripe sazonal, que será reavaliada após a obtenção dos resultados das culturas e dos testes laboratoriais (MENDES *et al.*, 2020).

A infecção pulmonar é a mais crítica, resultando em pneumonia e hipoxemia, com danos também observados nos rins e no coração. No início da pandemia, os casos de lesão renal aguda (LRA) eram baixos, mas os estudos mais recentes mostram uma incidência de até 35% de LRA em pacientes graves. O mecanismo de lesão renal é explicado pela invasão do vírus nas células renais, que afeta o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), levando a maior inflamação, fibrose e vasoconstrição. Pacientes críticos, especialmente com doenças preexistentes como diabetes e hipertensão, têm risco aumentado de desenvolver LRA, além de uma série de complicações cardiovasculares, incluindo arritmias e miocardiopatias (ÁLVAREZ *et al.*, 2022).

Além disso, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) criou a categoria “coagulopatia induzida por sepse” para identificar a fase inicial da coagulação intravascular disseminada (DIC) associada à sepse, com base em contagem de plaquetas, tempo de protrombina e pontuação SOFA. Em pacientes com sepse, formas graves de DIC podem levar a complicações tromboembólicas e falência de órgãos. Na Covid-19, a inflamação pulmonar intensa está ligada à produção excessiva de citocinas e à ativação de trombina. O uso de heparina, especialmente a de baixo peso molecular (HBPM), pode reduzir a inflamação. Um estudo mostrou que pacientes graves com Covid-

19 e coagulopatia induzida por sepse ou D-dímero elevado tratados com heparina tiveram menor mortalidade (SAVIOLI, 2020).

O objetivo deste estudo foi pesquisar os fatores sobre o aspecto clínico-diagnóstico da Covid-19 em pacientes com sepse. Além disso, buscou-se descrever os principais aspectos clínicos e terapêuticos relacionados ao tratamento de pacientes com diagnóstico de Covid-19, destacando a relação entre a sepse e as complicações associadas. Destaca-se a necessidade de mais estudos para compreender melhor a interação entre os processos inflamatórios relacionados à sepse no contexto da Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com intuito de pesquisar os fatores no que concerne sobre o aspecto clínico-diagnóstico da Covid-19 em pacientes com sepse, sob o ponto de vista teórico, através de materiais que foram publicados sobre o tema, mediante análise e interpretação da literatura, de forma ampla com foco na descrição e discussão do tema proposto. A pesquisa foi realizada no período de 2020 a 2024, por meio de buscas nas bases de dados: SciELO, BVS e CAPES. Foram utilizados os descritores: Diabetes mellitus, Clínica Médica, Manejo. Desta busca, foram encontrados 11.364 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2020 a 2024, e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, revisão sistemática, ensaios clínicos e meta-análises disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: trabalhos repetidos, disponibilizados na forma de

resumo, estudos que não possuíam como enfoque o tema do trabalho e estudos que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 12 artigos os quais foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Além disso, também foram utilizados livros, revistas e sites para detalhar informações acerca do assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Santos *et al.* (2020), é evidenciado que pacientes com comorbidades preexistentes apresentam risco significativamente maior de desenvolver sepse durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Esse fenômeno reflete a existência de uma predisposição desses indivíduos a complicações graves, uma vez que suas condições clínicas prévias podem comprometer a resposta imunológica e agravar a inflamação sistêmica. Entre as principais comorbidades associadas a um pior desfecho em pacientes com Covid-19 e sepse, destacam-se as comorbidades cardiovasculares, sendo a HAS uma das mais prevalentes, estando presente em mais de 90% dos indivíduos afetados que apresentam comorbidades do sistema cardiovascular. De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020), além de ser um fator de risco para complicações respiratórias e cardíacas, a HAS pode levar a um estado de inflamação crônica e disfunção endotelial, favorecendo a progressão para sepse, tendo em vista que esse entrave no endotélio vascular compromete a regulação da pressão arterial e pode contribuir para a ocorrência de eventos trombóticos, comuns em pacientes com Covid-19 grave, algo que agrava ainda mais o quadro clínico.

Acosta *et al.* (2024) analisaram que durante as internações de pacientes graves na unidade de terapia intensiva (UTI), o uso do cateter venoso central (CVC) foi primordial para diversas

finalidades, como sedoanalgesia, infusão de drogas vasoativas e de grandes volumes, antibióticos, coletas de sangue repetidas e outras infusões incompatíveis com diversas veias periféricas. Vale mencionar que os autores ressaltaram que são os pacientes com diversos fatores de risco para Covid-19 que podem corroborar para uma fatalidade, fatores de risco como pacientes acima de 60 anos com múltiplas comorbidades, vacinas atrasadas do calendário vacinal, e que todos esses fatores podem desencadear a insuficiência respiratória hipoxêmica, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), ou até mesmo o choque séptico, que é uma infecção generalizada que causa falência de órgãos e pressão arterial perigosamente baixa, que requer uma atenção médica imediata para essa situação de risco de vida.

Além disso, no mesmo trabalho, que conduziu estudo que incluiu 140 pacientes internados com cateter venoso central (CVC) na unidade de terapia intensiva (UTI), 70 pacientes estava com diagnóstico de infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) relacionada a CVC (grupo caso) e os outros 70 pacientes sem infecção (grupo controle) dentro da pesquisa. Houve maior frequência em pacientes do sexo masculino, 62,9% no grupo caso e 57,1% no grupo controle (ACOSTA *et al.*, 2024).

Cabe ressaltar os resultados do estudo de Corazza *et al.* (2021), que contou com 28 pacientes, sendo 17 mulheres e 11 homens, com idade média de 58 anos. O estudo analisou os achados do eletroencefalogramas (EEG) em pacientes internados com Covid-19, incluindo aqueles que desenvolveram sepse, descrevendo os padrões típicos do EEG nestes pacientes. Assim, a maioria dos pacientes apresentou um padrão encefalopático, com alterações na atividade de fundo, sendo as modificações mais comuns a atividade teta predominante (35,7%), atenuação difusa (25%) e atividade de fundo

posterior lenta (10,7%). Além disso, foi relatado que a maior prevalência de atividade teta predominante (90%) e atenuação difusa (85%) foi observada em pacientes sem doença prévia. O ECG normal foi mais prevalente em pacientes sem diagnóstico neurológico prévio (80%).

A sepse adjuvante foi uma complicação comum, encontrada em 16 dos casos totais, porém, sem associação estatística dos resultados do ECG e da presença de sepse. Ademais, foi constatada uma alta percentagem de pacientes com estado mental alterado, sendo esta uma alteração significativa para a realização do ECG. Entretanto, segundo o estudo, o ECG é útil para diferenciar a encefalopatia do estado epiléptico não convulsivo e outras causas de alterações do estado mental (CORAZZA *et al.*, 2021).

Santos *et al.* (2023) verificaram a incidência de sepse em adultos jovens (20 a 40 anos) internados em unidades de terapia intensiva por Covid-19. Foram identificadas 58 internações de adultos jovens com diagnóstico primário de infecção por SARS-CoV-2. É abordada a incidência de sepse de 65%, sendo associado a ela: lesão renal aguda (LRA), uso de drogas vasoativas, uso de ventilação mecânica, admissão do ponto atendimento, maior gravidade segundo o *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III), e a coinfeção pulmonar bacteriana, que, segundo o estudo, foi a etiologia mais frequente para sepse. A lesão renal aguda foi encontrada em 71% dos pacientes com sepse, sendo a maioria (60,5%) com estágio 3 da classificação KDIGO.

No estudo, 63,7% dos jovens eram do sexo masculino, com idade média de $33 \pm 5,62$ anos, sendo 81% ($n = 47$) portadores de comorbidades preexistentes, e 53,4% ($n = 31$) eram de etnia branca. O foco infeccioso mais comum foi o pulmonar, com 71% dos casos com sepse, sendo que os microrganismos mais comuns foram *Klebsiella sp*, *Staphylococcus sp*, *E. coli sp*

e *Serratia sp*. Além disso, observou-se que 42% dos pacientes com sepse foram a óbito, enquanto todos os pacientes sem sepse tiveram alta da UTI (SANTOS *et al.*, 2023).

Além disso, é relevante citar o diagnóstico nos quadros sépticos em que não há um aspecto fisiopatológico patognomônico, o que dificulta identificar uma coinfeção ou uma infecção bacteriana ou viral em um paciente grave que apresente sintomas respiratórios. O subdiagnóstico de Covid-19 em pacientes sépticos pode levar a iatrogenia e ao aumento de infecções respiratórias em ambiente hospitalar (RAMALHO NETO *et al.*, 2020).

A infecção e a sepse em potencial em âmbito de UTI são identificadas por meio do rastreamento. É utilizado o escore SOFA, o qual, por meio da avaliação da disfunção de órgãos sua extensão e gravidade, permite identificar o paciente grave com disfunções orgânicas. Segundo o Instituto Latino-Americano de Sepse, podemos utilizar alguns critérios clínicos como índice de oxigenação reduzido ou baixa saturação de oxigênio pela oximetria de pulso, hipotensão arterial, alteração do nível de consciência, oligúria ou elevação da creatinina, aumento significativo de bilirrubinas, hiperlactatemia e plaquetopenia. Em casos de pacientes com amigdalite, febre, tosse, coriza, faringite e dispneia que se iniciou nos últimos 7 dias, ou seja, uma síndrome gripal com suspeita de Covid-19, é passível de abertura do protocolo de sepse (RAMALHO NETO *et al.*, 2020).

Pacientes sépticos com insulto viral pelo SARS-CoV-2 ou outra infecção concomitante demandam cuidados com o Covid-19 que é apenas uma fração das medidas a serem tomadas, uma vez que o próprio quadro séptico apresenta suas próprias complicações e o manejo correto a ser tomado. Nesses quadros é importante estar atento a fenômenos que podem aparecer e que

demandam intervenção, como o exame de ultrassonografia, pronação, triagem diária, instalação de linha arterial, avaliação do clareamento do lactato e monitoramento de disfunções orgânicas (RAMALHO NETO *et al.*, 2020).

São avaliados seis órgãos na escala SOFA sendo que cada um recebe uma pontuação de zero a quatro pontos a depender do grau de disfunção. Em pacientes em que não há disfunção orgânica preexistente consideramos o SOFA igual a zero, mas naqueles com alguma alteração aguda que demonstre disfunção orgânica a pontuação será maior ou igual a 2 pontos. Um paciente com pontuação superior ou igual a dois pontos apresenta 10% mais chances de mortalidade que outro paciente com infecção em âmbito hospitalar. Quadros moderados podem se agravar, o que torna essa condição grave e que demanda intervenção apropriada e rápida. Outro modelo clínico com validade preditiva semelhante ao SOFA e passível de uso é o qSOFA. Ele pode ser utilizado em casos em que o diagnóstico de sepse ainda não foi realizado, mas há suspeita; não necessita de exames laboratoriais e é rápido de ser realizado. A pontuação maior ou igual a dois pode avaliar disfunção orgânica e indicar quando iniciar ou intensificar a terapia ou encaminhar o paciente para cuidados mais intensivos (FLORES & MARTINEZ, 2022).

O volume plaquetário médio (VPM) é um biomarcador anatômico que demonstrou utilidade na avaliação prognóstica da doença. Ele está relacionado a estados inflamatórios, trombóticos e metabólicos, assim como processos isquêmicos cardíacos e cerebrais. A relação VPM/plaquetas é um marcador prognóstico que demonstrou ser promissor para avaliar mortalidade em pacientes sépticos graves nos primeiros 28 dias da admissão ao pronto-socorro (FLORES & MARTINEZ, 2022).

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou a complexidade da interação entre a Covid-19 e a sepse, ressaltando que pacientes com comorbidades prévias possuem maior risco de desenvolver complicações graves, incluindo disfunção orgânica e choque séptico. Observou-se que a resposta inflamatória exacerbada, associada à tempestade de citocinas, desempenha papel central na evolução clínica dos pacientes, aumentando a necessidade de suporte intensivo e elevando a taxa de mortalidade. Outrossim, o uso de biomarcadores, como o volume plaquetário médio e o escore SOFA, se mostrou uma ferramenta importante para avaliação prognóstica e tomada de decisões clínicas.

Diante desse cenário, é essencial a implementação de estratégias voltadas para a identificação precoce e o manejo adequado da sepse em pacientes com Covid-19, especialmente no ambiente de terapia intensiva. Protocolos de triagem, monitoramento contínuo de disfunções orgânicas e intervenções terapêuticas direcionadas podem contribuir para a redução da mortalidade e morbidade associadas a essa condição.

Entretanto, ainda existem lacunas sobre a influência de fatores imunológicos, genéticos e terapêuticos na evolução da sepse em pacientes com Covid-19. Novos estudos são necessários para avaliar abordagens mais eficazes, como o uso de anticoagulantes e moduladores da resposta inflamatória e estudos sobre o diagnóstico de Covid-19 em pacientes com múltiplas comorbidades, tendo em vista que essa população é mais vulnerável ao desenvolvimento de sepse. Nesse sentido, pesquisas futuras podem aprimorar o entendimento da coagulopatia induzida por sepse, auxiliando na melhoria das diretrizes clínicas e do manejo desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACOSTA, N.C. *et al.* Infecções da corrente sanguínea associadas a cateteres centrais em pacientes com COVID-19. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 32, e4236, 2024. doi: 10.1590/1518-8345.7007.4236.
- ÁLVAREZ, V.H. *et al.* Delta de CO₂ como preditor de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com diagnóstico de síndrome de distúrbios respiratórios do adulto (SDRA) por COVID-19 e choque séptico. *Medicina Crítica*, v. 36, p. 265, 2022. doi: 10.35366/106507.
- CORAZZA, L.A. *et al.* Achados eletroencefalográficos entre pacientes internados com COVID-19 em um hospital terciário de um país de renda média. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 79, p. 315, 2021. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0555.
- FLORES, J.L.P. & MARTINEZ, S.M.H. Volume médio plaquetário como biomarcador de resposta inflamatória e sua utilidade como indicador de temperatura de mortalidade em pacientes com COVID-19. *Medicina Crítica*, v. 36, p. 337, 2022. doi: 10.35366/107456.
- MENDES, J.J. *et al.* Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e Infection & Sepsis Group para abordagem em cuidados intensivos à COVID-19. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, 2020. doi: 10.5935/0103-507x.20200002.
- MENDES, J.J. *et al.* Atualização das recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e do Grupo de Infecção e Sepsis para a abordagem da COVID-19 em medicina intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 33, p. 487, 2021. doi: 10.5935/0103-507X.0103-507X-rbti-20210080.
- OLIVEIRA, K.F. *et al.* Transmissão vertical e COVID-19: uma revisão do escopo. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 74, e20200849, 2021. doi: 10.1590/0034-7167-2020-0849.
- RAMALHO, A.O. *et al.* Insuficiência cutânea aguda e lesão por pressão em paciente com Covid-19. *ESTIMA, Revista Brasileira de Enterostomoterapia*, 2021. doi: 10.30886/estima.v19.1007_pt.
- RAMALHO NETO, J.M. *et al.* Diagnósticos/resultados e intervenções de enfermagem para pacientes críticos acometidos por covid-19 e sepse. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 29, 2020. doi: 10.1590/1980-265x-tce-2020-0160.
- SANTOS, T.A. *et al.* Sepse e COVID-19: desfechos em adultos jovens em terapia intensiva. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 76, 2023. doi: 10.1590/0034-7167-2023-0037pt.
- SAVIOLI, F. Existe uma justificativa para o uso de heparina entre pacientes graves com COVID-19? *Einstein*, v. 18, eED5758, 2020. doi: 10.31744/einstein_journal/2020ed5758.
- STAUB, H.L. & STAUB, L.P. Síndrome inflamatória multissistêmica (SIMS) pós-COVID-19: um conceito em evolução. *Scientia Medica*, v. 32, e42436, 2022. doi: 10.15448/1980-6108.2022.1.42436.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 2

EFICÁCIA *IN VITRO* DE FORMULAÇÕES DE *BEAUVERIA BASSIANA* CONTENDO DIFERENTES CONCENTRAÇÕES CONIDIAIS SOBRE ESTÁGIOS IMATUROS DE HELMINTOS GASTROINTESTINAIS DE CAPRINOS

ANDRÉ DA SILVA DOURADO¹
BRUNO VITORIA MIRANDA¹
DANIEL REBOUÇAS BARBOSA¹
FERNANDA FUNAYAMA TAVARES¹
LARISSA PEREIRA SOUSA¹
INGRID DE OLIVEIRA SANTOS MORAIS²
ANA FLÁVIA GOTTSCHALL DE ALMEIDA³
ROQUE ANTONIO MENEZES SANTOS³
LORENDANE MILLENA DE CARVALHO⁴
WENDELL MARCELO DE SOUZA PERINOTTO⁴

1. Discente – Bacharelado em Medicina Veterinária na Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

2. Bacharel – Medicina veterinária pela Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

3. Técnico e Laboratório – Departamento de Parasitologia e Doenças Parasitárias da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

4. Docente – Departamento de Parasitologia e Doenças Parasitárias da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Palavras-chave

Caprinocultura; Controle Biológico; Helmintoses.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.2

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

As endoparasitoses gastrointestinais causadas por nematódeos são umas das principais enfermidades na criação de pequenos ruminantes. A infecção está associada ao envolvimento de múltiplas espécies. Dentre os gêneros que apresentam maior frequência e gravidade de infecção em ruminantes, estão *Haemonchus* sp., *Cooperia* sp., *Strongyloides* sp., *Trichostrongylus* sp., e *Oesophagostomum* sp. As helmintoses afetam a produção ao provocar perdas econômicas significativas, sendo resultantes da diminuição de consumo de alimento, perda de peso, queda no desempenho reprodutivo e na produção de leite (MOLENTO *et al.*, 2011).

Tradicionalmente, a prática convencional de controle das helmintoses é conduzida por meio do uso de anti-helmínticos de diversas classes. Entretanto, o uso indiscriminado desses produtos tem contribuído para acelerar a seleção de populações de nematoides resistentes aos anti-helmínticos (SOARES *et al.*, 2023). A resistência anti-helmíntica (RAH) ocorre quando muitos parasitos em uma população desenvolvem a capacidade de sobreviver a doses de um medicamento que normalmente seriam letais para a maioria dos indivíduos sensíveis da mesma espécie. Essa característica é hereditária (VIEIRA, 2008). Além disso, os anti-helmínticos podem deixar resíduos nos tecidos dos animais e o consumo de seus produtos gera preocupações em relação à segurança do consumidor (COOPER *et al.*, 2011).

As estratégias baseadas em tratamentos seletivos direcionados para pequenos ruminantes foram desenvolvidas e avaliadas em diversos países, demonstrando, de modo geral, eficácia na redução do número de tratamentos anti-helmínticos administrados, enquanto mantêm os níveis de produção ou resultam em perdas

mínimas em comparação com outras abordagens de tratamento de todo o rebanho (GREER *et al.*, 2020). No entanto, essas estratégias ainda envolvem o uso de produtos químicos. Diante dessa problemática, métodos alternativos vêm sendo estudados para minimizar o impacto do uso massivo de anti-helmínticos químicos.

O controle biológico emerge como uma alternativa promissora no combate a diferentes parasitos, inclusive os helmintos. Nesse método, os fungos helmintófagos, que estão presentes em diversos ambientes, têm se mostrado eficazes como agentes de biocontrole. As espécies predadoras dos gêneros *Arthrobotrys*, *Duddingtonia* e *Monacrosporium* são as mais amplamente utilizadas para o controle biológico de nematoides que parasitam pequenos ruminantes. Nos últimos anos, formulações comerciais contendo *Duddingtonia flagrans* começaram a ser disponibilizadas no mercado, como o Bioverm® no Brasil (ARAÚJO *et al.*, 2021).

Os fungos entomopatogênicos são uma categoria de patógenos fúngicos que afetam artrópodes e desempenham um papel crucial no controle da população de artrópodes pragas na agricultura. Sua importância veterinária também tem sido amplamente estudada (RAJULA *et al.*, 2020). O controle biológico com esses fungos tem sido estudado para controle de carrapatos, sendo considerado uma das abordagens mais promissoras para o desenvolvimento de estratégias sustentáveis. Dentre as espécies mais estudadas mundialmente para esse propósito estão *Metarhizium anisopliae* e *Beauveria bassiana* (VALERO-JIMÉNEZ *et al.*, 2016).

O fungo *Beauveria bassiana* pertence à ordem Hypocreales, família Clavicipitaceae, e é comumente encontrado no solo (JALINAS *et al.*, 2022). São saprófitos facultativos, ou seja, são microrganismos que podem infectar e se desenvolver em organismos vivos, mas também

possuem a capacidade de sobreviver e se reproduzir em matérias orgânicas em decomposição. Esse grupo de fungos pode ser facilmente produzido em larga escala em meios artificiais ou em substratos sólidos, o que os torna altamente atrativos para comercialização (SKINNER *et al.*, 2014).

Seu mecanismo de infecção se dá através de uma série de etapas com sistemas de invasão enzimáticos, toxicológicos e mecânicos. A infecção inicia-se com o contato dos conídios, que são as formas unicelulares dispersivas do fungo, com a cutícula do hospedeiro, mediadas principalmente por proteínas na superfície como as hidrofobinas e adesinas. Posteriormente, o fungo forma estruturas especializadas, como o tubo germinativo e o apressório. Este último é responsável pela geração de pressão mecânica para a penetração na cutícula do hospedeiro, a expressão de diversas enzimas hidrolíticas, como proteases, quitinases e lipases auxiliam na penetração das camadas cuticulares (BEYS-DA-SILVA *et al.*, 2019).

Após a penetração no hospedeiro, os fungos desenvolvem-se como corpos hifais e blastosporos disseminando-se pela hemocela e atingindo diversos tecidos musculares, resultando na morte do hospedeiro. Esse processo causa mortalidade dos insetos por meio de deficiência nutricional, destruição de tecidos e liberação de toxinas. Durante a patogênese, várias micotoxinas, como Beauvericina, Beauverolides e Bassianolide, são produzidas, atuando como venenos letais para os insetos. Com esgotamento dos nutrientes internos e morte do hospedeiro, o fungo rompe o tegumento, formando micélios aéreos e esporulando sobre o cadáver, dando início à dispersão de seus conídios, podendo então iniciar outro ciclo de infecção (VALERO-JIMÉNEZ *et al.*, 2016; BEYS-DA-SILVA *et al.*, 2019).

Embora a patogenicidade de *Beauveria bassiana* tenha sido confirmada contra uma variedade de parasitos, os estudos que avaliam sua eficácia contra nematoides gastrointestinais de caprinos ainda estão em estágio inicial. Recentemente, Moura *et al.* (2023) publicaram o primeiro estudo sobre o uso de fungos entomopatogênicos no controle desses nematoides em ruminantes. Nesse estudo, um isolado de *Metarhizium anisopliae* mostrou-se eficaz contra nematoides gastrointestinais de caprinos na fase de vida livre, tanto em testes *in vitro* quanto em condições seminaturais. Devido à semelhança entre os fungos, é possível que *B. bassiana* também apresente eficácia no controle desses nematoides.

A eficácia de *Beauveria bassiana* é intrinsecamente afetada por fatores abióticos ambientais, como umidade, temperatura, precipitação e radiação solar (UV-A e UV-B), além de fatores bióticos, que incluem o estágio do hospedeiro, sua suscetibilidade e comportamento (MASCARIN & JARONSKI, 2016). Assim, além da seleção de linhagens e da modificação genética dos fungos, as formulações podem exercer um impacto significativo na eficácia dos biopesticidas. Uma formulação ideal facilita o manuseio e a aplicação, além de aumentar sua eficácia ao melhorar o contato com o hospedeiro e proteger o agente ativo contra fatores ambientais. Quando incorporados adjuvantes oleosos, essas formulações promovem a dispersão e a adesão dos conídios na cutícula de artrópodes hospedeiros. Além disso, elas protegem os conídios da dessecação em ambientes com baixa umidade e minimizam os efeitos adversos de fatores ambientais abióticos, como estresse térmico e radiação ultravioleta (LEI *et al.*, 2023).

Desta forma, o desenvolvimento de formulações fúngicas para o controle biológico é um dos principais desafios na produção comercial

desses microrganismos. Assim, o presente estudo teve como objetivo geral avaliar a eficácia *in vitro* de formulações de *Beauveria bassiana* contendo diferentes concentrações conidiais, sobre estágios imaturos de helmintos gastrointestinais de caprinos. Tem como objetivos específicos: avaliar a eficácia de uma formulação de *B. bassiana* na concentração de 10^8 , 10^7 e 10^6 conídios/mL com e sem associação de óleo mineral 10% sobre ovos e larvas de helmintos gastrointestinais de caprinos, além de determinar qual gênero de nematoide é mais frequente nos caprinos do presente estudo.

MÉTODO

O experimento foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), pelo número de protocolo 23007.00026162-2021-45.

O trabalho foi realizado no *campus* da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, localizado no município de Cruz das Almas-BA. Os testes foram realizados no Laboratório de Parasitologia e Doenças Parasitárias do Hospital Universitário de Medicina Veterinária da UFRB.

Delineamento experimental

O experimento foi composto por oito grupos: Controle água, composto por água e Tween 80 a 3% (CRT-Ag); Controle oleoso composto de 10% óleo mineral + Tween 80 a 3% (CRT-OM); Suspensão de *B. bassiana* tratada com a 1×10^8 conídios de *B. bassiana* diluída em água e Tween 80 a 3% (FUN-Bb 10^8); Suspensão de *B. bassiana* tratada com a 1×10^7 conídios de *B. bassiana*, diluída em água e Tween 80 a 3% (FUN-Bb 10^7); Suspensão de *B. bassiana* tratada com a 1×10^6 conídios de *B. bassiana* diluída em água e Tween 80 a 3% (FUN-Bb 10^6);

Formulação oleosa de *B. bassiana* tratado com a 1×10^8 conídios de *B. bassiana* diluída em água e Tween 80 a 3% e acrescida de 10% óleo mineral (FUN-Bb + OM 10^8); Formulação oleosa de *B. bassiana*, tratado com a 1×10^7 conídios de *B. bassiana* diluída em água e Tween 80 a 3% e acrescida de 10% óleo mineral (FUN-Bb + OM 10^7); Formulação oleosa de *B. bassiana*, tratado com a 1×10^6 conídios de *B. bassiana* diluída em água e Tween 80 a 3% e acrescida de 10% óleo mineral (FUN-Bb + OM 10^6). Cada grupo foi composto por oito unidades experimentais.

Preparo das suspensões aquosas e formulações oleosas de *B. bassiana*

Os conídios de *B. bassiana* foram obtidos de um produto comercial Boveril Evo® (Koppert Brasil) contendo 1×10^8 conídios viáveis por grama de produto comercial, como veículo da amostra de *Beauveria bassiana* (PL63). O produto é um pó fino sólido que é comercializado em sacos de polipropileno de cor cristal, hermeticamente fechados. Os conídios foram suspensos em água destilada estéril e Tween 80 a 3%. Para manipulação asséptica das amostras, foi utilizada a cabine de fluxo laminar. As suspensões conidiais aquosas foram quantificadas em microscópio óptico com auxílio da câmara de Neubauer, sendo utilizadas no presente trabalho as concentrações de 1×10^8 conídios/mL, 1×10^7 conídios/mL e 1×10^6 conídios/mL. As formulações oleosas foram preparadas a partir da suspensão aquosa contendo conídios de *B. bassiana*. Utilizou-se 20 ml da suspensão de conídios de *B. bassiana*, 10% de óleo mineral (Natulab Laboratório S. A.) e 3% de Tween 80.

Amostragem fecal

Para realização do experimento, foram utilizadas fezes coletadas diretamente da ampola retal de caprinos sabidamente infectados com ne-

matoides gastrointestinais das famílias Trichostongylidae e Chabertiidae, originados da Fazenda Experimental da UFRB e sem tratamento prévio por 60 dias. As amostras foram previamente homogeneizadas e submetidas à técnica de McMaster de acordo com Gordon & Whitlock (1939), cujo valor médio do *pool* de fezes utilizado foi de 1833 ovos de estrongilídeos por gramas de fezes.

Coprocultura quantitativa

Para realização da coprocultura, foram pesados 2 g de fezes para cada unidade experimental. No grupo-controle, foram adicionados 2 mL de água destilada. Nos grupos tratados, foram adicionados 2 mL de cada tratamento. Após 10 minutos, adicionou-se 2 g de maravalha em cada unidade fazendo a homogeneização.

Posteriormente, os copos foram cobertos com plástico filme, e perfurados na superfície com agulha histológica. Permaneceram em temperatura ambiente durante 10 dias. Após esse período, foi feita a remoção do plástico filme e os copos foram completados com água destilada a 40 °C e foi colocada uma placa de Petri em cima dos copos que foram virados de forma rápida, de modo que ficaram emborcados na placa Petri.

Com auxílio de uma pipeta de Pasteur, foram adicionados 15 mL de água destilada aquecida ao redor dos copinhos. As placas foram inclinadas para facilitar a descida das larvas. Após 2 horas, o líquido das placas foi retirado e colocado em tubos de ensaio tipo *Falcon*.

Após 2 horas, o conteúdo foi coletado e condicionado em tubos de *Falcon* que foram armazenados sob refrigeração até o momento da leitura. Centrifugou-se as amostras por 5 minutos a 2000 rpm. Com pipeta de Pasteur, desprezou-

se o sobrenadante preservando 2 mL do conteúdo.

O conteúdo foi disposto em câmara *Counting Cell* com uma gota de lugol e levado ao microscópio óptico na objetiva de 10x, para ser realizada a contagem de larvas e identificação dos gêneros de acordo com Ueno & Gonçalves (1998).

Para avaliar a eficácia das diferentes formulações aquosas e oleosas de *B. bassiana*, foi utilizada a fórmula de redução de larvas de acordo com Braga *et al.* (2020).

$$\% \text{ de redução} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de larvas do grupo-controle} - \text{n}^\circ \text{ de larvas do grupo tratado}}{\text{n}^\circ \text{ de larvas do grupo-controle}} \times 100$$

Análise estatística

Os dados obtidos foram submetidos à análise de Variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey, com significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme observado na **Tabela 2.1**, o grupo-controle aquoso apresentou média significativamente maior de larvas, com 1992, em comparação aos demais grupos. Os tratamentos aquosos com 10⁶ conídios/mL e 10⁷ conídios/mL, embora tenham apresentado números médios de larvas inferiores, com 1310 e 1401, respectivamente, não diferiram estatisticamente, do controle aquoso. O grupo-controle oleoso mostrou uma redução no número médio de larvas (1168) em relação ao controle aquoso e aos tratamentos aquosos com 10⁶ e 10⁷ conídios/mL, porém, sem diferença estatisticamente significativa.

Tabela 2.1 Média $\pm$ desvio padrão de larvas recuperadas da coprocultura quantitativa após o tratamento com as suspensões aquosas e oleosas. Controle água (CTR-Ag); Controle oleoso (CTR-OM); Suspensão aquosa de *B. bassiana* tratada com a 1×10^8 conídios de *B. bassiana* (FUN-Bb 108); Suspensão aquosa de *B. bassiana* tratada com a 1×10^7 conídios de *B. bassiana* (FUN-Bb 107); Suspensão aquosa de *B. bassiana* tratada com a 1×10^6 conídios de *B. bassiana* (FUN-Bb 106); Formulação oleosa de *B. bassiana* tratado com a 1×10^8 conídios de *B. bassiana* (FUN-Bb + OM 108); Formulação oleosa de *B. bassiana* tratado com a 1×10^7 conídios de *B. bassiana* (FUN-Bb + OM 107); Formulação oleosa de *B. bassiana*, tratado com a 1×10^6 conídios de *B. bassiana* diluída em água (FUN-Bb + OM 106).

Tratamentos	Nº de larvas
CTR – Ag	1992 $\pm$ 910 a
CTR – OM	1168 $\pm$ 599 ab
FUN – Bb 10^6	1310 $\pm$ 616 abc
FUN – Bb 10^7	1401 $\pm$ 229 ab
FUN – Bb 10^8	476 $\pm$ 879 bc
FUN – Bb + OM 10^6	1168 $\pm$ 599 abc
FUN – Bb + OM 10^7	805 $\pm$ 486 bc
FUN – Bb + OM 10^8	355 $\pm$ 54 c

Nota: Letras minúsculas iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença significativa a 5% de significância ($p \geq 0,05$).

Esses resultados estão em consonância com o estudo de Barbieri *et al.* (2023), que avaliou *in vitro* a eficácia de duas formulações à base de óleo de *M. anisopliae* no controle do carrapato bovino *Rhipicephalus microplus*. O estudo demonstrou que o controle oleoso com 5% de óleo mineral reduziu os índices de reprodução dos carrapatos, atingindo 22% de eficácia. Determinados óleos apresentam efeitos tóxicos, podendo ser combinados com fungos com objetivo de potencializar o controle biológico (ABDEL-SHAIFY & SOLIMAN, 2003). Segundo Moura *et al.* (2023), o óleo mineral pode causar a mortalidade de nematoides ao dificultar ou inibir as trocas gasosas através da cutícula.

O tratamento aquoso contendo 10^8 conídios/mL com média 476 larvas difere do grupo-controle, porém, não houve diferença estática com controle oleoso e os tratamentos aquosos e oleosos com a concentração de 10^6 e 10^7 conídios/mL. Tefera & Pringle (2003), ao testar diferentes concentrações de conídios de *B. bassiana* (1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 e 1×10^8 conídios/mL) contra as larvas de segundo estágio de *Chilo*

partellus (broca-do-colmo-pintada), observaram que o consumo alimentar diário das larvas sobre folhas de milho diminuiu significativamente conforme as concentrações do fungo aumentavam, sendo que a concentração de 1×10^8 conídios/mL foi a mais eficaz, reduzindo o consumo de alimentos em 70–85% após sete dias de tratamento. No presente estudo, a diferença estatística sugere que a concentração mais elevada de *B. bassiana* sem associação do óleo mineral teve impacto significativo na mortalidade das larvas.

A formulação oleosa de *B. bassiana* associada ao óleo mineral na concentração de 10^6 conídios/mL, obteve uma média de 1168, não diferindo estaticamente dos controles aquoso e oleosos, bem como dos tratamentos com formulações aquosas nas concentrações de 10^6 , 10^7 e 10^8 conídios/mL e oleosas contendo 10^7 e 10^8 conídios/mL. A formulação oleosa contendo 10^7 conídios/mL diferiu estatisticamente do controle aquoso, apresentando uma redução significativa no número de larvas em comparação ao mesmo, com média 805. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa

entre este grupo e os demais tratamentos aquosos e oleosos. O tratamento oleoso contendo 10^8 conídios/mL foi o que apresentou a menor média de larvas com 355, diferindo estatisticamente do controle aquoso, oleoso e das formulações aquosa na concentração contendo 10^7 , mas não apresentou diferença em relação ao tratamento aquoso com 10^6 conídios/mL e 10^8 conídios/mL. Esses resultados são consistentes com os achados de Maranga *et al.* (2005), que mostraram que as formulações oleosas contendo 1×10^7 conídios/mL e 1×10^8 conídios/mL de *B. bassiana* foram significativamente mais eficazes que mortalidade do carrapato *Amblyomma variegatum*, que as formulações contendo 10^6 conídios/mL.

Os mecanismos de ação da *B. bassiana* sobre nematoides gastrointestinais ainda não são completamente esclarecidos. Com relação aos artrópodes, a ação do fungo ocorre por meio da adesão dos conídios à cutícula do hospedeiro, seguida pela germinação e penetração das camadas cuticulares, facilitada por enzimas hidrolíticas, como proteases, lipases e quitinases, além da aplicação de pressão mecânica exercida pelos opressórios (ORTIZ-URQUIZA & KEYHANI, 2013). Durante a colonização, esse fungo também produz metabólitos secundários, como peptídeos antimicrobianos, que desempenham um papel na supressão do sistema imunológico do hospedeiro. Esses compostos promovem a destruição dos tecidos internos e o esgotamento de nutrientes, resultando, assim, na morte do hospedeiro (MASCARIN & JARONSKI, 2016).

No presente trabalho, foi demonstrado que as formulações de *B. bassiana* com e sem associação do óleo mineral contendo diferentes concentrações conidiais sobre estágios imaturos de helmintos gastrointestinais de caprinos foram capazes de diminuir o número de larvas recupe-

radas em teste *in vitro*. Mesmo em doses reduzidas, observou-se uma redução significativa na quantidade de larvas recuperadas o que pode resultar em uma redução substancial nos custos de produção e aplicação do bioinseticida, tornando o tratamento mais acessível e economicamente viável. Diversas características devem ser levadas em consideração para a obtenção de isolados eficientes em baixas concentrações, como virulência, persistência, capacidade de reprodução, tornando-se mais viável a aplicação do controle microbiano, inclusive em condições de armazenamento em larga escala (MOINO JUNIOR & ALVES, 1997).

Em relação aos percentuais de redução, o tratamento aquoso e o tratamento oleoso nas concentrações 1×10^8 conídios/mL apresentaram os melhores resultados com 76,07 e 79,09% de eficácia. Os demais tratamentos aquosos com 1×10^6 e 1×10^7 conídios/mL apresentaram percentuais 34,23% e 26,63%, respectivamente. Enquanto as formulações oleosas com 10^6 e 1×10^7 conídios/mL obtiveram redução de 21,43% e 45,82%.

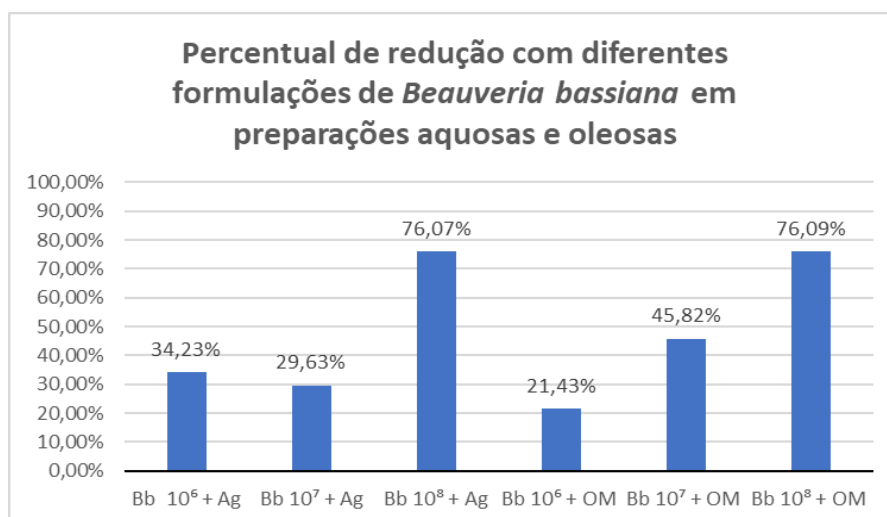
Bittencourt (2000), em estudos *in vitro* com *B. bassiana* aplicados a fêmeas ingurgitadas de *R. microplus*, observaram que, com o aumento da concentração de conídios, o período de incubação dos carrapatos se prolongava. Além disso, os índices de eficiência reprodutiva e nutricional dos carrapatos diminuíram, indicando que aqueles tratados com concentrações mais altas de conídios apresentaram um desempenho reprodutivo reduzido.

Alves *et al.* (2021), ao compararem a eficiência de duas formulações fúngicas em diferentes doses de conídios de *B. bassiana* no controle da formiga saúva (*Atta laevigata*), observaram uma relação dose-resposta clara na suspensão de *B. bassiana* em água com 0,1% de Tween 80, na qual o aumento da dose de conídios resultou

em uma redução progressiva do tempo de sobrevivência das formigas. No entanto, quando o fungo foi formulado com óleo vegetal emulsificável, esse efeito crescente das doses foi mascarado. O efeito aditivo proporcionado pelo óleo potencializou a ação do fungo, de modo

que mesmo as menores doses apresentaram eficácia semelhante às doses mais altas, com o tempo de sobrevivência dos insetos estabilizado em torno de 5 dias em todos os tratamentos com a formulação em óleo.

Gráfico 2.1 Percentual de redução das larvas com diferentes formulações de *Beuveria bassiana* 10⁶ (Bb 10⁶ + Ag); Suspensão aquosa de *B. bassiana* 10⁷ (Bb 10⁷ + Ag); Suspensão aquosa de *B. bassiana* 10⁸ (Bb 10⁸ + Ag); Formulação oleosa de *B. bassiana* 10⁶ (Bb 10⁶ + OM); Formulação oleosa de *B. bassiana* 10⁷ (Bb 10⁷ + OM); Formulação oleosa de *B. bassiana* 10⁸ (Bb 10⁸ + OM)

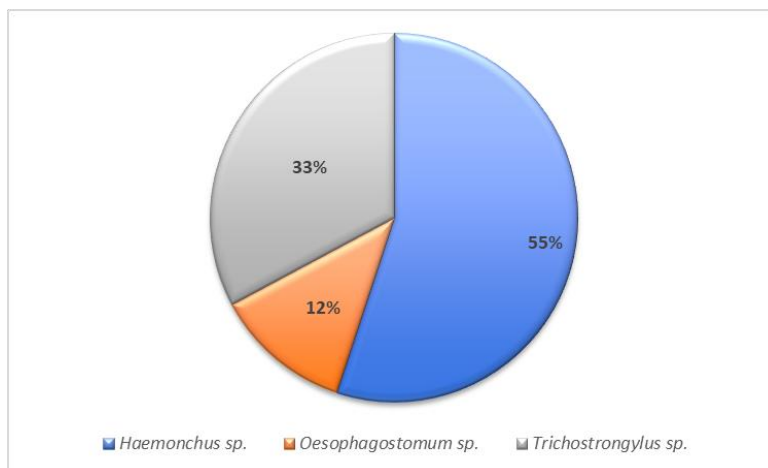


A análise do percentual de cada gênero de nematoide obtido após a recuperação e identificação das larvas de terceiro estágio (L3) ao microscópio óptico (**Gráfico 2.1**) revelou uma maior prevalência do gênero *Haemonchus* sp. (55%), seguido por *Trichostrongylus* sp. (33%) e *Oesophagostomum* sp. (12%) (**Gráfico 2.2**). Esses resultados estão de acordo com a literatura que indica os nematoides gastrointestinais dos gêneros *Haemonchus* sp., *Trichostrongylus* sp. e *Oesophagostomum* sp. são os mais prevalentes. No Piauí, Dias *et al.* (2022) descreveram que o *Haemonchus* sp. representou 84% das infecções em caprinos, seguido por *Trichostrongylus* sp. com 13% e *Oesophagostomum* sp. com 0,3%. Castro *et al.* (2023), ao verificarem as infecções por parasitas gastrointestinais em

caprinos e ovinos de acordo com a variação sazonal no município de São Luís, estado do Maranhão, descreveram os gêneros de *Haemonchus* sp., *Trichostrongylus* sp. e *Oesophagostomum* sp. como os helmintos gastrointestinais mais prevalentes.

Segundo Aires *et al.* (2023), a quantificação da carga parasitária, juntamente com a identificação dos gêneros envolvidas na infecção, é fundamental para compreender melhor os impactos produtivos que esses parasitos podem causar na criação de cabras, uma vez que as espécies de NGIs apresentam efeitos diferenciados na saúde desses animais. Além disso, auxilia na tomada de decisão quanto à intervenção no manejo do rebanho, como tratamentos antiparasitários ou seleção de raças mais resistentes.

Gráfico 2.2 Percentual de gêneros de helmintos gastrointestinais identificados nas amostras fecais analisadas no experimento



CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que as diferentes suspensões e formulações aquosas e oleosas de *Beauveria bassiana* mostraram-se eficazes na redução da contagem de larvas de nematoides gastrointestinais de caprinos *in vitro*. A concentração de 10^8 conídios/mL, tanto

com quanto sem a adição de óleo mineral, proporcionaram os melhores resultados, sugerindo a possibilidade de novos estudos para o desenvolvimento e melhoria dessa abordagem. Contudo, são necessários mais estudos para validar sua eficácia em condições de campo e, então, integrar outros métodos de controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-SHAIFY, S. & SOLIMAN, M.M.M. Toxicity of some essential oils on eggs, larvae and females of *Boophilus annulatus* (acar: ixodida: amblyommidae) infesting cattle in egypt. *Acarologia*, v. 2, p. 23, 2003.
- AIRS, P.M. *et al.* Low-cost molecular methods to characterise gastrointestinal nematode co-infections of goats in Africa. *Parasites & Vectors*, v. 16, p. 216, 2023. doi: 10.1186/s13071-023-05816-y.
- ALVES, R.T. *et al.* Eficiência de formulações de *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill sobre a Formiga-Cortadeira *Atta laevigata* (Smith) em Laboratório. 389. ed. Planaltina: Embrapa Cerrado, 2021.
- ARAÚJO, J.V. *et al.* R. Recent advances in the control of helminths of domestic animals by kelminthophagous fungi. *Parasitologia*, v. 1, p. 168, 2021. doi: 10.3390/parasitologia1030018.
- BARBIERI, A. *et al.* Field efficacy of *Metarhizium anisopliae* oil formulations against *Rhipicephalus microplus* ticks using a cattle spray race. *Ticks And Tick-Borne Diseases*, v. 14, p. 102147, 2023. doi: 10.1016/j.ttbdis.2023.102147.
- BEYS-DA-SILVA, W. O. *et al.* Updating the application of *Metarhizium anisopliae* to control cattle tick *Rhipicephalus microplus* (Acari: ixodidae). *Experimental Parasitology*, v. 208, p. 107812, 2020. doi: 10.1016/j.exppara.2019.107812
- BITTENCOURT, V.R.E.P. Trials to control South American ticks with entomopathogenic fungi. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 916, p. 555, 2000. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05335.x.
- BRAGA, F.R. *et al.* Efficiency of the Bioverm® (*Duddingtonia flagrans*) fungal formulation to control in vivo and in vitro of *Haemonchus contortus* and *Strongyloides papillosus* in sheep. *3 Biotech*, v. 10, p. 62, 2020. doi: 10.1007/s13205-019-2042-8.
- CASTRO, R.L.P. *et al.* Seasonal variation of gastrointestinal parasitic infections in goats and sheep in São Luís, Maranhão, Brazil. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, v. 24, p. 20230020, 2023. doi: 10.1590/s1519-994020230020.
- COOPER, K.M. *et al.* Stability during cooking of anthelmintic veterinary drug residues in beef. *Food Additives & Contaminants*, v. 28, p. 155, 2011. doi: 10.1080/19440049.2010.542775.
- DIAS, A.M.A. *et al.* Prevalência de helmintos gastrintestinais em caprinos da região do Baixo Parnaíba - PI. *Research, Society And Development*, v. 11, e59011730342, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i7.30342.
- GREER, A.W. *et al.* Refugia-based strategies for parasite control in livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v. 36, p. 31, 2020. doi: 10.1016/j.cvfa.2019.11.003.
- GORDON, H. & WHITLOCK H.V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *Journal Council Scientific and Industrial Research*, v. 12, p. 50, 1939.
- JAISWAL, D.K. *et al.* Biocontrol strategies: an eco-smart tool for integrated pest and diseases management. *Bmc Microbiology*, v. 22, p. 324, 2022. doi: 10.1186/s12866-022-02744-2.
- JALINAS, J. *et al.* *Beauveria bassiana* (Hypocreales: clavicipitaceae) volatile organic compounds (vocs) repel rhynchophorus ferrugineus (coleoptera). *Journal of Fungi*, v. 8, p. 843, 2022. doi: 10.3390/jof8080843.
- LEI, C. J. *et al.* Bioefficacy of an oil-emulsion formulation of entomopathogenic fungus, *Metarhizium anisopliae* against adult red palm weevil, *Rhynchophorus ferrugineus*. *Insects*, v. 14, p. 482, 2023. doi: 10.3390/insects14050482.
- MARANGA, R.O. *et al.* Effects of combining the fungi *Beauveria bassiana* and *Metarhizium anisopliae* on the mortality of the tick *Amblyomma variegatum* (ixodidae) in relation to seasonal changes. *Mycopathologia*, v. 159, p. 527, 2005. doi: 10.1007/s11046-005-3374-y.
- MASCARIN, G.M. & JARONSKI, S.T. The production and uses of *Beauveria bassiana* as a microbial insecticide. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 32, p. 177, 2016. doi: 10.1007/s11274-016-2131-3.
- MESQUITA, E. *et al.* Utilization of *Metarhizium* as an insect biocontrol agent and a plant bioinoculant with special reference to Brazil. *Frontiers in Fungal Biology*, v. 4, p. 1276287, 2023. doi: 10.3389/ffunb.2023.1276287.
- MOINO JUNIOR, A. & ALVES, S. B. Determinação de concentrações de *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. para o controle de insetos-pragas de grãos armazenados. *Anais da Sociedade Entomológica do Brasil*, v. 26, p. 15, 1997. doi: 10.1590/s0301-80591997000100002.
- MOLENTO, M.B. *et al.* Challenges of nematode control in ruminants: focus on Latin America. *Veterinary Parasitology*, v. 180, p. 126, 2011. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.05.033.
- MOURA, I.A. *et al.* First report of *Metarhizium anisopliae* s.l. action on gastrointestinal ruminant nematodes in the free-living stage and its persistence in soil. *Biocontrol Science And Technology*, v. 33, p. 539, 2023. doi: 10.1080/09583157.2023.2207789.

- ORTIZ-URQUIZA, A. & KEYHANI, N. Action on the surface: entomopathogenic fungi versus the insect cuticle. *Insects*, v. 4, p. 357, 2013. doi: 10.3390/insects4030357.
- RAJULA, J. *et al.* Entomopathogenic fungi in Southeast Asia and Africa and their possible adoption in biological control. *Biological Control*, v. 151, p. 104399, 2020. doi: 10.1016/j.biocontrol.2020.104399.
- SKINNER, M. *et al.* Role of entomopathogenic fungi in integrated pest management. *Integrated Pest Management*, p. 169, 2014. doi: 10.1016/b978-0-12-398529-3.00011-7.
- SOARES, S.C.P. *et al.* Resistência de nematoides gastrintestinais de caprinos e ovinos aos anti-helmínticos levamisol, ivermectina e albendazol. *Ciência Animal Brasileira*, v. 24, e75316, 2023. doi: 10.1590/1809-6891v24e-75316P.
- TEFERA, T. & PRINGLE, K.L. Food consumption by *Chilo partellus* (Lepidoptera: pyralidae) larvae infected with *Beauveria bassiana* and *Metarhizium anisopliae* and effects of feeding natural versus artificial diets on mortality and mycosis. *Journal of Invertebrate Pathology*, v. 84, p. 220, 2003. doi: 10.1016/j.jip.2003.11.001.
- UENO, H. & GONÇALVES, P.C. Manual para diagnóstico de helmintoses de ruminantes. 4. ed. Tokyo: JICA, 1998.
- VALERO-JIMÉNEZ, C.A. *et al.* Genes involved in virulence of the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana*. *Journal of Invertebrate Pathology*, v. 133, p. 41, 2016
- VIEIRA, L.S. Métodos alternativos de controle de nematóides gastrintestinais em caprinos e ovinos. In: 3º SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE CAPRINOS E OVINOS DE CORTE, 3., 2007. João Pessoa, 2008.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 3

SÍNDROME DE LOEFFLER: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E FISIOPATOLOGIA PARASITÁRIA

MARÍLIA MARQUES GUIMARÃES¹
MARIA JULIA LIMA LUSTOSA¹
JULIANNE RIBEIRO COSTA¹
NAHIANA BEZERRA DE MENEZES CRUZ¹
ISADORA PINHEIRO COUTINHO¹
MARINA GIULIA GIRÃO UCHÔA¹
GLEICYANNE FERNANDES DOS SANTOS¹
IVINA MATOS FURTADO LEITÃO¹
CAMILA CORREIA DE ALENCAR¹
LAÍS GUEDES CHAVES¹
BEATRIZ ARAUJO BEZERRA DE MENEZES¹
SOPHYA DE MELO DOS SANTOS¹
IVINA KARLA DE BRITO DAMASCENO¹
YURI BORGES MORAIS²
MANUELLA MEIRELES PEREIRA²

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Christus-Unichristus.

2. Docente - Centro Universitário Christus-Unichristus.

Palavras-chave

Síndrome de Loeffler; Imunologia; Helmintos.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.3

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome de Loeffler, descrita pela primeira vez em 1932, pelo médico suíço Wilhelm Loeffler, é uma condição pulmonar transitória frequentemente associada à migração de larvas de helmintos pelo trato respiratório, o que desencadeia uma reação inflamatória nos pulmões (MARTINS *et al.*, 2016).

Desde sua primeira descrição, a síndrome tem sido amplamente reconhecida como um importante diagnóstico diferencial, especialmente em pacientes que apresentam sinais e sintomas respiratórios, como tosse seca, dispneia, sibilância e estertores crepitantes, além de outras manifestações, como febre baixa e dor torácica. Esses achados clínicos geralmente são acompanhados por infiltrados pulmonares de evolução rápida, que tendem a regredir espontaneamente em um curto período, e pela presença de eosinofilia no sangue periférico, um sinal característico da resposta imunológica à infecção parasitária (MARTINS *et al.*, 2016).

A ascaridíase é a principal causa da síndrome de Loeffler, ocorrendo principalmente pela ingestão de ovos do *Ascaris lumbricoides*, presentes em alimentos contaminados ou devido à falta de higiene das mãos. Embora a ascaridíase seja a causa mais comum, outros helmintos, como *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* e *Strongyloides stercoralis*, também podem causar manifestações semelhantes (MARTINS *et al.*, 2016). O diagnóstico diferencial de infiltrados pulmonares com eosinofilia inclui diversas condições, como granulomatose eosinofílica com poliangite, síndromes hipereosinofílicas, pneumonia eosinofílica (aguda e crônica) e aspergilose broncopulmonar alérgica. Também é importante considerar infecções fúngicas, micobacterianas, HIV e síndromes induzidas por drogas (ROSENBERG & KHOURY, 2021).

Os eosinófilos são células do sangue branco, pertencentes à família dos leucócitos polimorfonucleares, produzidos na medula óssea de onde migram para os tecidos, principalmente para o trato gastrointestinal, o pulmão, o útero, o tecido da glândula mamária, bem como para o tecido adiposo e o timo, de onde desempenham um papel na resposta imune e regulação da inflamação causadas por reações alérgicas, parasitoses e inflamações crônicas (ABBAS *et al.*, 2021).

Durante uma infecção parasitária, o número de eosinófilos aumenta significativamente e estes são recrutados em grande quantidade para os locais de reparo e inflamação dos tecidos. A eosinofilia pulmonar é caracterizada pela presença de eosinófilos no sangue periférico, com contagem geralmente superior a 500 células/mm³, sendo associada a sintomas respiratórios e achados radiológicos sugestivos de doença pulmonar. O diagnóstico é confirmado pela identificação de eosinofilia tecidual, com presença de eosinófilos acima de 10% em biópsias pulmonares, pleurais ou no fluido broncoalveolar (BAL) (ROSENBERG & KHOURY, 2021).

O objetivo deste capítulo é fornecer uma análise detalhada da síndrome de Loeffler, abordando seus mecanismos imunológicos e fisiopatológicos associados às infecções parasitárias, além de discutir sua apresentação clínica, com ênfase nos sintomas e manifestações mais comuns, visando aprimorar o entendimento da doença e auxiliar no diagnóstico precoce.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e EMBASE. Para tal, foram utilizados os descritores: "pulmonary eosinophilia", "Loeffler

syndrome", "immunology", "lung" e "helminths parasitic" em suas combinações. Desta busca, foram encontrados inicialmente 1.044 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2015 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: relatos de caso, artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a avaliação inicial, nove artigos selecionados compuseram esta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos imunológicos dos eosinófilos

Os eosinófilos têm seu número aumentado no sangue em resposta à inflamação diante de reações alérgicas e infecções, principalmente parasitárias. Em condições homeostáticas, são derivados da medula óssea de onde uma fração migra principalmente para os tecidos periféricos. Nos últimos anos, os eosinófilos obtiveram reconhecimento em inúmeras funções imunomoduladoras para a maturação e manutenção de células B, principalmente as que expressam IgA, na atividade antimicrobiana e na integridade de tecidos (KIM & JUNG, 2020).

É de conhecimento atual que uma resposta imune do tipo Th1 é induzida por infecção por protozoários enquanto uma resposta imune do tipo Th2 é induzida por infecção helmíntica (YASUDA & KURODA, 2019). Em resposta ao dano tecidual causado nas parasitoses é relatada a ativação da imunidade tipo 2, que é caracterizada por citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13), bem como das células imunes tipo 2, representadas por eosinófilos, basófilos, macrófagos,

células linfoides inatas (ILC2) e células Th2 (EHRENS *et al.*, 2022).

Os estudos clínicos demonstraram que a secreção de IL-5, células Th2 e ILC2 tem papel no crescimento e na sobrevivência dos eosinófilos, o que é essencial para a defesa mediada. Estas células produzem as diversas interleucinas, como a IL-13, que atua no recrutamento de eosinófilos para locais de infecção ou contato com alérgenos, e a IL-33, produzida por diversos tecidos e que estimula a produção de citocinas TH2 e ILC2s, retroalimentando, assim, a resposta imune tipo 2 (YASUDA & KURODA, 2019). Dentre as citocinas, foi visto que a IL-5 é a mais específica na mobilização e na diferenciação seletiva dos eosinófilos da medula óssea sob o estímulo inflamatório. No entanto, sua atuação não se mostrou obrigatória para o tráfego periférico dos leucócitos (LOMBARDI *et al.*, 2022).

As células eosinofílicas possuem receptores capazes de identificar padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e a danos celulares (DAMPs), o que desencadeia a cascata imune. Em resposta a esses sinais, os eosinófilos podem interagir com células T por meio da expressão de moléculas de MHCII, o que impulsiona a liberação de citocinas e quimiocinas, além de mediar o recrutamento de células Th2. Adicionalmente, essas células desempenham um papel crucial na maturação de fatores essenciais para o reparo tecidual (EHRENS *et al.*, 2022).

Em relação ao seu mecanismo primário, evidenciou-se a liberação de grânulos citotóxicos, contendo peptídeos contra patógenos e mediadores, que, em termos gerais, intensificam a inflamação em curso, promovendo degranulação e citólise (ruptura da membrana plasmática). Outro mecanismo importante dos granulócitos é a liberação de armadilhas extracelulares de

eosinófilos (EETs). Especialmente para neutrófilos, a formação de “armadilhas de DNA” foi demonstrada em vários estudos como uma resposta a helmintos e outros patógenos. Da mesma forma, os eosinófilos são capazes de mediar a morte celular ao liberar DNA nuclear. No entanto, pouco se sabe sobre esse mecanismo em resposta a parasitas no geral (EHRENS *et al.*, 2022).

Reação eosinofílica na síndrome de Loeffler

A reação eosinofilia ocorre secundariamente à infiltração proeminente do parênquima pulmonar, por células inflamatórias, como neutrófilos, linfócitos e, principalmente, eosinófilos (SALAHUDDIN *et al.*, 2023). Tal infiltração, induz uma resposta da interleucina 4 que transforma linfócitos TCD4 em seu subtipo TH2, iniciando um processo de estimulação de interleucinas, como a IL-4, a IL-5 e a IL-13, que aumentam a migração eosinofílica (FREITAS *et al.*, 2023). Os parasitas pulmonares possuem papel fundamental na modulação da resposta imunológica do hospedeiro diretamente pela migração larval ou indiretamente pela excitação de uma resposta Th2, o que contribui para a persistência da eosinofilia pulmonar (WEATHERHEAD *et al.*, 2020).

A ativação dos eosinófilos é promovida por interleucinas, como a IL-5, que regula seu crescimento e ativação, além da IL-3 e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), que participam da sua maturação. A atuação dos eosinófilos envolve a liberação de seus grânulos tóxicos, contendo proteínas catiônicas e enzimas proteolíticas que causam lesão tecidual local, além do remodelamento tecidual e da produção de muco, uma vez que existe o estímulo de citocinas (ABBAS *et al.*, 2021). Ainda dentro das suas funções, ana-

lisou-se que a produção de leucotrienos e os fatores ativadores de plaquetas agem na contração da musculatura lisa e no recrutamento de células inflamatórias o que contribuiria para a patologia da doença (PAHAL *et al.*, 2023).

Os parasitas são adquiridos por via fecal-oral (*Ascaris*) ou pela pele (*Strongyloides*), estabelecendo-se no intestino, onde liberam ovos que geram larvas. Essas larvas penetram na circulação venosa, atingem os pulmões e migram pelos brônquios e traqueia, sendo deglutidas novamente para completar o ciclo no intestino. Durante a passagem pulmonar, ocorre uma infiltração eosinofílica nos alvéolos e interstício promovendo destruição alveolar e hiperresponsividade das vias aéreas a longo prazo. Apesar dessa resposta inflamatória, a síndrome de Loeffler é geralmente autolimitada, resolvendo-se espontaneamente conforme as larvas completam sua migração (SALAHUDDIN *et al.*, 2023).

Fisiopatologia do ciclo pulmonar e aspectos clínicos

A síndrome de Loeffler é uma condição caracterizada por infiltrados pulmonares transitórios e eosinofilia periférica, geralmente associada a infecções parasitárias, especialmente por *Ascaris lumbricoides* e *Strongyloides stercoralis*. A fisiopatologia dessa síndrome está diretamente relacionada ao ciclo de vida desses helmintos, que envolve uma fase de migração pulmonar antes de atingirem sua fase adulta no trato gastrointestinal (SALAHUDDIN *et al.*, 2023).

A infecção por *Ascaris lumbricoides* ocorre pela ingestão de ovos presentes no solo contaminado por fezes humanas. No intestino delgado, as larvas eclodem e penetram a parede intestinal, entrando na circulação porta e posteriormente na circulação sistêmica. Já no caso do

Strongyloides stercoralis, a infecção se dá principalmente pela penetração ativa de larvas filarioides na pele, que entram na circulação venosa e seguem um caminho semelhante (SALAHUDDIN *et al.*, 2023).

Uma vez na corrente sanguínea, as larvas chegam aos capilares pulmonares, atravessam a membrana alvéolo-capilar e atingem os alvéolos. Esse processo desencadeia uma intensa resposta inflamatória, caracterizada por recrutamento de eosinófilos, ativação de macrófagos e liberação de mediadores inflamatórios, como proteínas catiônicas eosinofílicas e radicais livres. Esses mediadores são responsáveis pela lesão pulmonar e pelos sintomas respiratórios típicos, como tosse seca, sibilos e febre. Além disso, a liberação de citocinas, como a IL-5, estimula a maturação e o recrutamento de eosinófilos, exacerbando a inflamação pulmonar (SALAHUDDIN *et al.*, 2023).

Após a migração pelos pulmões, as larvas ascendem pelos brônquios e traqueia, sendo deglutidas e retornando ao trato digestivo, onde amadurecem para sua fase adulta no intestino, completando o ciclo biológico do parasita. A manifestação pulmonar geralmente é autolimitada, resolvendo-se com a eliminação espontânea das larvas ou com o tratamento antiparasitário adequado, como albendazol ou ivermectina (SALAHUDDIN *et al.*, 2023).

A síndrome de Loeffler se manifesta clinicamente com sintomas respiratórios leves e inespecíficos, que surgem devido à resposta inflamatória durante a migração larval. Os pacientes frequentemente apresentam tosse seca ou produtiva, podendo haver eliminação de escarro com estrias sanguinolentas. Além disso, podem ocorrer dispneia leve a moderada, sibilância e, em alguns casos, dor torácica pleurítica. A febre pode estar presente, mas geralmente é baixa e autolimitada (SALAHUDDIN

et al., 2023). Além disso, esses sintomas normalmente ocorrem de 6 a 10 dias após a ingestão dos ovos.

Durante o exame físico, podem ser identificados estertores pulmonares em áreas específicas dos pulmões, presença de crepitações e sibilância, mas esses achados são variáveis e nem sempre presentes. Também podem ser observados sintomas sistêmicos, como febre, sensação de mal-estar, perda de apetite e fadiga, sintomas estes, reflexo da resposta imune sistêmica.

Nos exames laboratoriais, a eosinofilia periférica é uma das características mais marcantes, podendo atingir valores elevados. A radiografia de tórax normalmente mostra infiltrados pulmonares ou áreas opacas, que tendem a ser transitórios e intermitentes, pois desaparecem conforme a resposta inflamatória se resolve. Na maioria dos casos, a síndrome de Loeffler se resolve espontaneamente, devido a sua natureza autolimitada (duração entre uma a duas semanas).

CONCLUSÃO

A síndrome de Loeffler representa uma manifestação pulmonar transitória, caracterizada por uma resposta inflamatória eosinofílica desencadeada pela migração de larvas helmínticas através do trato respiratório. Seu reconhecimento é essencial para o diagnóstico diferencial de doenças pulmonares com eosinofilia, considerando que, apesar de sua evolução autolimitada, pode indicar infecção parasitária ativa e necessidade de intervenção terapêutica adequada.

O envolvimento dos eosinófilos na resposta imune tipo 2 é um dos principais mecanismos fisiopatológicos da doença, mediado por citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que promovem o recrutamento dessas células e intensificam a in-

flamação tecidual. A liberação de grânulos eosinofílicos e a formação de armadilhas extracelulares são processos centrais para a defesa do hospedeiro, mas também contribuem para o dano pulmonar e para as manifestações clínicas da síndrome.

A fisiopatologia do ciclo pulmonar, especialmente na ascaridíase e estrogiloidíase, resalta a importância da prevenção dessas infecções por meio de medidas de saneamento e higiene. A apresentação clínica da síndrome, com sintomas predominantemente respiratórios e achados radiológicos transitórios, reforça a necessidade de uma avaliação minuciosa, especialmente em regiões endêmicas. Além disso, a compreensão aprofundada dos mecanismos imunológicos e fisiopatológicos envolvidos na síndrome de Loeffler pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas, visando minimizar a inflamação e

seus efeitos adversos. A investigação contínua sobre o papel dos eosinófilos na modulação da resposta imune e a relação entre a infecção parasitária e a ativação dessas células é essencial para avanços no manejo clínico da doença.

Futuros estudos poderão explorar novas abordagens para controle da eosinofilia pulmonar e terapias imunomoduladoras que reduzam o impacto da inflamação tecidual sem comprometer a resposta imunológica protetora contra os helmintos. Além disso, a ampliação da vigilância epidemiológica e estratégias de controle parasitário podem ser fundamentais para reduzir a incidência da síndrome, especialmente em populações vulneráveis. Dessa forma, a continuidade das pesquisas pode aprimorar a abordagem diagnóstica e terapêutica, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K. *et al.* Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- BALDI, G.B. *et al.* Parasitoses pulmonares. In: MARTINS, M.A. *et al.* Clínica médica, volume 2: doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, emergências e terapia intensiva. 2. ed. Barueri: Manole, 2016.
- EHRINS, A. *et al.* Eosinófilos em infecções filariais: indutores de proteção ou patologia? *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 983812, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.983812.
- KIM, H.J. & JUNG, Y. O papel emergente dos eosinófilos como leucócitos multifuncionais na saúde e na doença. *Current Research in Immunology*, v. 20, e24, 2020.
- LOMBARDI, C. *et al.* Os papéis emergentes dos eosinófilos: implicações para o tratamento direcionado de condições inflamatórias associadas a eosinofílicos. *Current Research in Immunology*, v. 3, p. 42, 2022.
- PAHAL, P. *et al.* Pneumonia eosinofílica. *StatPearls*, 2023.
- ROSENBERG, C.E. & KHOURY, P. Approach to eosinophilia presenting with pulmonary symptoms. *Chest*, v. 159, p. 507, 2021. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.247.
- SALAHUDDIN, M. *et al.* Pulmonary eosinophilia. *StatPearls*, 2023.
- WEATHERHEAD, J.E. *et al.* Imunidade do hospedeiro e inflamação para infecções por helmintos pulmonares. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 594520, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.594520.
- WOLLMESTER, E.V. *et al.* Síndrome de Löffler. In: FREITAS, G.B.L. *et al.* Doenças infecciosas. 8. ed. Irati: Pasteur, 2023.
- YASUDA, K. & KURODA, E. Papel dos eosinófilos na imunidade protetora contra infecções secundárias por nematóides. *Medicina Imunológica*, v. 42, p. 148, 2019.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 4

AÇÕES DE ENFERMAGEM NA PREVENÇÃO DE PARASITAS INTESTINAIS EM CRIANÇAS

PÂMELA PATRÍCIA MACHADO VIANA¹
LORENN FERREIRA DE SOUSA ABREU²

1. Discente - Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho.

2. Orientador – Bacharela em Enfermagem no Centro Universitário Santo Agostinho.

Palavras-chave

Doenças Parasitárias; Trato Gastrointestinal; Enfermagem.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.4

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

Segundo Braz *et al.* (2015), as parasitoses intestinais são doenças cosmopolitas que apresentam maior prevalência em regiões tropicais. As reflexões desse teórico, somadas aos estudos de uma gama de estudiosos deste ramo, apontam para os parasitos intestinais como os mais frequentemente encontrados em seres humanos, são eles: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e os ancilostomídeos, *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. Já entre os protozoários, têm destaque a *Entamoeba histolytica* e a *Giardia intestinalis*.

De acordo com o autor supracitado, as parasitoses intestinais se apresentam como a principal causa de morbidade e mortalidade na população, com bilhões de indivíduos acometidos em todo o mundo.

Desse total alarmante, aproximadamente 300 milhões apresentam formas consideradas graves dessas doenças, com cerca de 160 mil óbitos anuais como consequência. As parasitoses ocorrem em âmbito mundial e acometem pessoas mesmo em países onde as medidas de prevenção contra os parasitas estão presentes, o que exige grande investimento na infraestrutura da saúde pública.

Melo *et al.* (2015) afirmam que a estimativa é que cerca de 3,5 bilhões de pessoas sejam infectadas por parasitas no mundo, das quais aproximadamente 450 milhões sejam crianças. Estudos mostram que essa infecção prevalece no público infantil, tendo como principais vias de contaminação as vias oral e fecal, sendo, também, água e alimentos os principais veículos de transmissão.

É crescente a preocupação da Organização Mundial da Saúde (OMS) com essa alta incidência de parasitoses, com muitos casos de acometimentos, como o número de infecções por

Schistosoma mansoni, que chega a 2 milhões, bem como outros helmintos transmitidos pelo solo, como por exemplo, o *Ascaris lumbricoides*.

Para Silva *et al.* (2017), a ocorrência das parasitoses está diretamente relacionada às más condições sanitárias que contribuem para o maior índice de contaminação com esses agentes. Dessa forma, as crianças são vistas como mais suscetíveis a sofrer com essas doenças, pois, geralmente, não seguem as medidas de higiene pessoal de forma adequada.

Este fator é agravado ainda nas famílias consideradas de baixa renda, onde estão mais expostas a contaminação em razão do local de moradia e das más condições sanitárias, que elevam os índices de prevalência de parasitas. Assim, verifica-se que no público infantil é maior o número de casos de doenças parasitárias, sobretudo no período escolar, quando esta contaminação pode apresentar desnutrição como consequência, gerando, na maioria das vezes, diarreias prolongadas.

Em razão do elevado índice de contaminação por parasitas entre crianças, destaca-se o papel da enfermagem no combate a esse problema. O enfermeiro, por ser o profissional da área, deve desenvolver ações, sobretudo, educativas que contribuam para o aprendizado das crianças, uma vez que a educação em saúde é uma das formas mais eficazes de combate a doenças. Assim, deve-se orientar quanto a importância de manutenção da higiene pessoal e lavagem das mãos e alimentos. Essas orientações devem ser passadas aos pais e diretamente às crianças (GUTIPERREZ *et al.*, 2013).

Sob esse viés, a pesquisa objetiva descrever ações de enfermagem para a prevenção de parasitas intestinais em crianças, bem como analisar a ocorrência de parasitoses intestinais neste público.

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa, que se caracteriza como um método que tem o objetivo de realizar síntese dos resultados obtidos em outros estudos sobre alguma especificidade científica de modo a sistematizar e organizar as ideias e integrar os conhecimentos. Recebe esse nome por permitir o levantamento de informações amplas sobre o assunto estudado e pretende, a partir disso, definir conceitos, revisar teorias, analisar evidências e métodos existentes sobre determinado assunto (ERCOLE *et al.*, 2014).

A pesquisa foi realizada por meio de busca em grandes bases de dados da literatura científica como Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados da Enfermagem (BDENF) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), por meio do banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que dispõe de amplo acervo em pesquisa e onde estão indexadas as referidas bases de dados. Também foram consultados o Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e o *Google Scholar*.

Para a busca, foram utilizados como descritores os termos “Doenças Parasitárias”, “Trato Gastrointestinal” e “Enfermagem”, todos extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O cruzamento dos descritores foi realizado com uso do operador booleano AND, que norteou a obtenção dos resultados para filtragem e seleção da pesquisa.

Foram selecionados como critérios para inclusão de artigos: textos disponíveis na íntegra, artigos de 2009 a 2019, abordando a temática “Ações de enfermagem na prevenção de parasitas intestinais em crianças”. Foram excluídos textos fora da temática mencionada, artigos em

duplicidade, que não estivessem no recorte temporal e indisponíveis na íntegra.

A busca bibliográfica nas bases de dados proporcionou um retorno de 303 artigos, no qual foram aplicados os filtros disponíveis nas plataformas, com intuito de refinar a pesquisa, sendo eles: artigos revisados por pares, pertencentes ao tópico “Criança”, entre os anos de 2009 a 2019. Desse modo, obteve-se um total de 17 estudos. A partir desse quadro quantitativo, aplicou-se os critérios de exclusão: artigos repetidos, sem relevância para a pesquisa e com texto indisponível na íntegra. Dessa forma, um estudo foi excluído, restando 16 artigos para composição dos resultados.

A análise dos dados foi realizada mediante leitura dos estudos selecionados em busca dos pontos mais importantes e com relação com os objetivos estabelecidos na pesquisa. Com isso, deu-se a organização das informações de cada publicação, como título do artigo, ano de publicação e contribuições do mesmo. Após a análise, os estudos foram organizados em um quadro para posterior discussão com base nas principais evidências sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O **Quadro 4.1** apresenta os estudos selecionados mediante a adoção dos critérios metodológicos descritos. O quadro está organizado de acordo com o título, os autores, o ano de publicação e o periódico de publicação de cada um dos estudos. A partir da identificação dos temas mais abordados em cada artigo, seguindo a análise de conteúdo descrita na metodologia da pesquisa, foram elaboradas duas categorias para discussão da temática: (I) parasitose intestinal em crianças: etiologia e epidemiologia; e (II) prevenção da enteroparasitose infantil: educação em saúde e o papel do enfermeiro.

Quadro 4.1 Distribuição dos estudos de acordo com título, autores, ano de publicação e revista

Título	Autores e ano	Revista
Intervenção educativa sobre higienização das mãos para crianças na prevenção de parasitoses	Silva <i>et al.</i> (2019)	Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia
Promoção de saúde na perspectiva da prevenção de doenças parasitárias por meio da educação em saúde com escolares do ensino fundamental	Dias <i>et al.</i> (2018)	Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção
Association between gastrointestinal tract infections and glycated hemoglobin in school children of poor neighborhoods in Port Elizabeth, South Africa	Htun <i>et al.</i> (2018)	<i>PLOS Neglected Tropical Diseases</i>
Enteroparasitos em crianças de instituição de ensino filantrópica: ênfase para <i>Cryptosporidium</i> spp. e <i>Giardia</i> spp	Dias <i>et al.</i> (2018)	Arquivos de Ciências da Saúde
Intestinal parasite infections and accuracy of direct thin and thick smear, formol-ether sedimentation, centrifugal flotation, and mini-FLOTAC techniques among patients with gastrointestinal tract disorders from the greater Cairo Region, Egypt	Hussein <i>et al.</i> (2017)	<i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>
Alta prevalência de enteroparasitoses em crianças de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil	Fonseca <i>et al.</i> (2017)	Revista Brasileira de Enfermagem
Levantamento das espécies parasitárias que causam infecções em crianças	Thomaz & Stefanello (2017)	Revista UNINGÁ
Enfoque lúdico na educação e profilaxia das doenças infecciosas e parasitárias	Silva Júnior <i>et al.</i> (2017)	Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança
Assistência de enfermagem no cuidado à diarreia infantil: revisão de literatura	Oliveira <i>et al.</i> (2017)	Revista Ciência & Saberes - FACEMA
Parasitoses intestinais e pediculose: prevenção em crianças na idade escolar	Novaes <i>et al.</i> (2017)	Revista de APS - Atenção Primária À Saúde
Relação dos determinantes sociais de saúde e dos distúrbios gastrointestinais em crianças e adolescentes	Lima <i>et al.</i> (2015)	Revista Tendências da Enfermagem Profissional
Infections and infestations of the gastrointestinal tract. Part 2: parasitic and other infections	Sinha <i>et al.</i> (2012)	<i>Clinical Radiology</i>
Hospitalizações de menores de cinco anos por causas evitáveis	Oliveira <i>et al.</i> (2012)	Revista Latino-Americana de Enfermagem
Fatores associados à ocorrência de parasitoses intestinais em uma população de crianças e adolescentes	Belo <i>et al.</i> (2012)	Revista Paulista de Pediatria
Cuidados prestados às crianças com doenças infecciosas e parasitárias: estratégias da equipe de enfermagem	Catib & Oliveira (2010)	Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste
A educação em saúde como instrumento na prevenção de parasitoses	Barbosa <i>et al.</i> (2009)	Revista Brasileira em Promoção da Saúde

Parasitose intestinal em crianças: etiologia e epidemiologia

Observa-se, nos estudos revisados, que, na prática diária dos serviços de saúde, os parasitas intestinais desempenham importante papel no cotidiano das famílias e são mais frequentes nas regiões de menor renda. Nos países subdesenvolvidos, as taxas de prevalência atingem 90%, com um aumento significativo quando os níveis

socioeconômicos da população diminuem e a falta de tratamento de água e esgoto, coleta de lixo e controle de vetores são frequentes. Nesses países, as doenças parasitárias são responsáveis por 25% das doenças. As doenças parasitárias ainda são predominantes no Brasil. Devido ao tamanho e à diversidade de suas regiões geográficas, há grande variação entre estados e

municípios. Na maioria dos estudos, a prevalência de doenças parasitárias foi maior em crianças de 3 a 12 anos, diminuindo com a idade (FONSECA *et al.*, 2017; HUSSEIN *et al.*, 2017; SINHÁ *et al.*, 2012).

No estudo de Oliveira *et al.* (2012), foi observado que as doenças diarreicas, fortemente relacionadas a infecções parasitárias, representam a principal causa de morte entre crianças de 1 a 4 anos, o que acarreta importante demanda para a rede de serviços de saúde relacionado ao percurso da doença e sua influência em fatores econômicos, sociais, culturais e biológicos, podendo ocorrer e evoluir diferentemente entre as várias regiões e grupos populacionais.

Para Dias *et al.* (2018), doenças infecciosas são a principal causa de morte de crianças menores de 5 anos no mundo. Entre essas infecções está a diarreia, que é vista como uma das principais causas de óbito por consequência de infecções do trato intestinal, sendo responsável por 9% das mortes de crianças nessa faixa etária.

Dados do DATASUS evidenciam que entre janeiro de 2008 a fevereiro de 2013 houve 1.309.891 internações por diarreia, gastroenterite e outras doenças infecciosas intestinais no Brasil no público menor de 1 ano até 19 anos. A região Nordeste apresentou o maior percentual com 615.232 (46,9%) casos. Estes números alarmantes apontam a necessidade de estratégias que interfiram direta ou indiretamente no desenvolvimento de distúrbios do trato gastrointestinal na infância e na adolescência (LIMA *et al.*, 2015).

No estudo de Thomaz e Stefanello (2012) observou-se que as espécies parasitárias que mais estão relacionadas a infecções nas crianças pré-escolares e escolares são: *Giardia lamblia* (giardíase), *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* (helminthíases) e *Ancylostomas duodenalis* (ancilostomíases). Menos prevalentes são as

parasitoses causadas por *Strongyloides stercoralis* (helminthíase) e *Enterobius vermicularis* (enterobíase).

De acordo com Belo *et al.* (2012) e Htun *et al.* (2018), as infecções parasitárias intestinais causam problemas como desnutrição, anemia, diminuição no crescimento, retardo cognitivo, irritabilidade, aumento de suscetibilidade a outras infecções e complicações agudas. Para os autores, muitos fatores estão relacionados à sua alta prevalência, como instalações sanitárias inadequadas, poluição fecal da água e de alimentos consumidos, fatores socioculturais, contato com animais, ausência de saneamento básico, além da idade do hospedeiro e do tipo de parasito infectante.

Prevenção da enteroparasitose infantil: educação em saúde e o papel do enfermeiro

De acordo com os estudos revisados, é fundamental desenvolver estratégias para a prevenção das enteroparasitoses. Os autores pontuam que é essencial a melhoria das condições socioeconômicas, de saneamento básico e da educação em saúde, uma vez que esses fatores de higiene e sanitários e os comportamentos de saúde da população, sobretudo das crianças, podem contribuir para o aumento da incidência de parasitoses intestinais. Além dessas ações, destaca-se a importância de ações educativas para reverter o quadro das parasitoses, uma vez que a criança em fase de desenvolvimento precisa receber informações corretas sobre hábitos e estilo de vida saudável (DIAS *et al.*, 2018; NOVAES *et al.*, 2017).

De acordo com Catrib e Oliveira (2012), a equipe de enfermagem deve buscar interagir com a criança durante a prestação de assistência. Para os autores, os profissionais que integram a equipe de enfermagem devem observar a criança, valorizar a dimensão afetiva para cui-

dar, utilizar brincadeiras como meio de aproximação, entre outras ações, de forma a permitir que a criança adquira conhecimento sobre sua saúde e a prevenção de doenças como as enteroparasitoses.

Silva *et al.* (2019) pontuam que o profissional enfermeiro tem um papel muito importante diante das ações de educação em saúde para prevenção das doenças causadas por parasitas, já que é capacitado e responsável por disseminar o conhecimento entre crianças e familiares, favorecendo o processo de reflexão das pessoas sobre a realidade e visando uma mudança de comportamento e práticas, contribuindo para melhoria da qualidade de vida.

Barbosa *et al.* (2009) citam como informações importantes de serem transmitidas: contexto familiar com relação a parasitoses, orientações sobre manipulação, armazenamento e preparo de alimentos e condutas com a água a ser consumida. Além disso, reforçam a importância de disseminar informação acerca deste agravo à saúde, situação a qual a criança muitas vezes está exposta. Dessa forma, a atividade educativa é uma forma de possibilitar que o indivíduo mude comportamentos que impactam positivamente sua saúde.

Na pesquisa realizada por Silva Júnior *et al.* (2017), foi relatado que os enfermeiros desenvolveram atividades de intervenção educativa que consistiram em aulas interativas ministradas com auxílio de *slides* contendo imagens e animações com informações a respeito de profilaxia, transmissão e sintomas das parasitoses. Ao final, concluíram que a ação educativa foi satisfatória por permitir maior compreensão e assimilação da matéria exposta, permitindo ainda o desenvolvimento de novas habilidades.

Por fim, Oliveira *et al.*, (2017) afirmam ainda que os cuidados do enfermeiro na prevenção das enteroparasitoses ultrapassa as barreiras

físicas da unidade básica. Destacou como cuidados em crianças com diarreia por infecção parasitárias intervenções, como a terapia de reidratação oral independentemente da idade da criança e do agente etiológico causador, e orientação sobre a importância do aleitamento materno, como medida de cuidado e prevenção da diarreia infantil.

CONCLUSÃO

A partir do estudo, conclui-se que as enteroparasitoses são infecções com grande incidência na infância e que trazem graves repercussões para a saúde da criança. Constatou-se que é a principal causa de morte entre crianças de 1 a 4 anos, com alta prevalência associada a fatores como instalações sanitárias inadequadas, poluição fecal da água e de alimentos consumidos, fatores socioculturais, contato com animais, ausência de saneamento básico, além da idade do hospedeiro e do tipo de parasito.

Observou-se, ainda, como principais consequências: desnutrição, anemia, diminuição no crescimento, retardo cognitivo, irritabilidade, aumento de suscetibilidade a outras infecções e complicações agudas. Quanto aos parasitas, os estudos destacaram como principais: *Giardia lamblia* (giardíase), *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* (helminthíases) e *Ancylostomas duodenalis* (ancilostomíases).

Foi possível verificar que o enfermeiro tem um papel fundamental na prevenção dessas doenças na infância. Os autores enfatizaram a educação em saúde realizada na comunidade com crianças e família, com orientações sobre manuseio de alimentos, higiene das mãos, cuidados com a água. A realização de palestras e atividades lúdicas foi a principal estratégia citada. Assim, conclui-se que o enfermeiro é profissional fundamental na prevenção dessas doenças e na redução de sua incidência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, L.A. *et al.* A educação em saúde como instrumento na prevenção de parasitoses. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 22, p. 272, 2009.
- BELO, V.S. *et al.* Fatores associados à ocorrência de parasitoses intestinais em uma população de crianças e adolescentes. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 30, p. 195, 2012. doi: 10.1590/S0103-05822012000200007.
- BRAZ, A.S. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre diagnóstico e tratamento das parasitoses intestinais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 55, p. 368, 2015. doi: 10.1016/j.rbr.2014.10.010.
- CATRIB, P.R.V.M. & OLIVEIRA, I.C.S. As estratégias da equipe de enfermagem frente à criança com doenças infecciosas e parasitárias. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 21, p. 103, 2012. doi: 10.1590/S0104-07072012000100012.
- DIAS, E.G. *et al.* Promoção de saúde na perspectiva da prevenção de doenças parasitárias entre escolares do ensino fundamental. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 8, p. 283, 2018. doi: 10.17058/reci.v8i3.9958.
- DIAS, M.G.P.F. *et al.* Enteroparasitos em crianças de instituição de ensino filantrópica: ênfase para *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp. *Arquivos de Ciências da Saúde*, v. 25, p. 51, 2018. doi: 10.17696/2318-3691.25.1.2018.1138.
- ERCOLE, F.F. *et al.* Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, p. 9, 2014. doi: 10.5935/1415-2762.20140001.
- FONSECA, R.E.P. *et al.* Alta prevalência de enteroparasitoses em niños de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 70, p. 566, 2017. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0059.
- GUTIÉRREZ, I.L. *et al.* Enfermedades infecciosas y parasitarias en el ámbito escolar. *Metas de Enfermería*, v. 16, p. 62, 2013.
- HTUN, N.S.N. *et al.* Association between gastrointestinal tract infections and glycated hemoglobin in school children of poor neighborhoods in Port Elizabeth, South Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 12, e0006332, 2018. doi: 10.1371/journal.pntd.0006332.
- HUSSEIN, A.H. *et al.* Intestinal parasite infections and accuracy of direct thin and thick smear, formol-ether sedimentation, centrifugal flotation, and mini-FLOTAC techniques among patients with gastrointestinal tract disorders from the Greater Cairo region, Egypt. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 96, p. 589, 2017. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0436.
- LIMA, F.E.T. *et al.* Relação dos determinantes sociais de saúde e dos distúrbios gastrointestinais em crianças e adolescentes. *Revista Tendências da Enfermagem Profissional*, v. 7, p. 1615, 2015.
- MELO, A.R. *et al.* Ocorrência de parasitos intestinais em laudos parasitológicos de fezes de um laboratório privado do município de Bacabal-MA. *Enciclopédia Biosfera*, v. 11, p. 201, 2015.
- NOVAES, A.K.B. *et al.* Parasitoses intestinais e pediculose: prevenção em crianças na idade escolar. *Revista de APS*, v. 20, 2017. doi: 10.34019/1809-8363.2017.v20.16010.
- OLIVEIRA, M.J.C. *et al.* Assistência de enfermagem no cuidado a diarreia infantil: revisão de literatura. *Revista Ciência & Saberes-Facema*, v. 3, p. 401, 2017.
- OLIVEIRA, R.R. *et al.* Hospitalizações de menores de cinco anos por causas evitáveis. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 20, 2012. doi: 10.1590/S0104-11692012000100018.
- SILVA JUNIOR, J.N. *et al.* Enfoque lúdico na educação e profilaxia das doenças infecciosas e parasitárias. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 15, p. 92, 2017.
- SILVA, A.K. *et al.* Intervenção educativa sobre higienização das mãos para crianças na prevenção de parasitoses. *Revista Interfaces*, v. 7, 2019. doi: 10.16891/661.
- SILVA, P.L.N. *et al.* Análise da prevalência parasitológica em amostras fecais de crianças de uma escola da rede pública do estado de Minas Gerais. *Revista Contexto & Saúde*, v. 17, p. 146, 2017. doi: 10.21527/2176-7114.2017.33.146-154.
- SINHA, R. *et al.* Infections and infestations of the gastrointestinal tract. Part 2: parasitic and other infections. *Clinical Radiology*, v. 67, p. 495, 2012. doi: 10.1016/j.crad.2011.10.022.
- THOMAZ, L.P. & STEFANELLO, T.B. Levantamento das espécies parasitárias que causam infecções em crianças. *Revista Uningá*, v. 32, 2012. doi: 10.46311/2318-0579.32.eUJ1030.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 5

DESAFIOS IMUNOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DAS DOENÇAS CAUSADAS PELO VÍRUS DA ZIKA, DENGUE E CHIKUNGUNYA

AENDER VICTOR DA SILVA¹
ANA HELENA SCOMPARIN VIVIANI¹
GABRIELA ANDRADE OLIVEIRA¹
LEANDRO DE SOUZA BASTOS¹
LUAN NOGARA SILVA¹
LUCAS DE CAMPOS TEIXEIRA¹
MARIA EDUARDA MAZERO MOSCHETA GONÇALVES¹
SAMILE SOUZA AMORIM¹
THAÍS PEDROSO DA CRUZ VIVIANI¹

1. Discente – Medicina Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, *campus* Poços de Caldas.

Palavras-chave
Fisiopatologia; Imunologia; Arbovirose.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.5

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças causadas pelos vírus da dengue, zika e chikungunya, transmitidas pelo *Aedes aegypti*, representam um desafio para a saúde pública global. Apesar de compartilharem o mesmo vetor, essas arboviroses apresentam diferenças imunológicas e fisiopatológicas, impactando a evolução clínica e as estratégias de prevenção.

A dengue, causada por quatro sorotipos virais, pode levar a complicações graves, devido à amplificação dependente de anticorpos (ADE), aumentando o risco de choque e hemorragias. Já a chikungunya se destaca pelas artralgias persistentes, que podem evoluir para quadros crônicos incapacitantes. O vírus zika, por sua vez, geralmente causa sintomas leves em adultos, mas representa um risco significativo para gestantes, podendo levar à síndrome congênita do zika (SCZ), com malformações fetais.

A transmissão ocorre principalmente pela picada do mosquito, mas, também, pode se dar por via sexual e vertical. O controle dessas arboviroses exige estratégias integradas, incluindo medidas de combate ao vetor, conscientização da população e avanços na pesquisa de vacinas e tratamentos antivirais. Este capítulo abordará os mecanismos imunológicos envolvidos nessas infecções e suas implicações para a saúde pública.

MÉTODO

Este capítulo é uma revisão integrativa, realizada no período de janeiro a abril de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline e SciELO. Para a estratégia de busca, foram utilizados os descritores "Zika vírus", "Dengue", "Chikungunya", "Imunopatogênese", "Resposta imunológica" e "Arboviroses", combinados com os operadores booleanos

AND e OR, visando ampliar a sensibilidade da busca. A estratégia foi desenvolvida em etapas, com diferentes combinações de termos, e incluiu filtros por tipo de estudo (revisões, ensaios clínicos e estudos de coorte) e período de publicação. A partir dessa busca, foram identificados 30 artigos, os quais foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2015 a 2025, que abordavam a resposta imunológica e os mecanismos fisiopatológicos das infecções por zika, dengue e chikungunya, estudos do tipo revisão, ensaios clínicos e estudos de coorte e que estavam disponíveis na íntegra. Além disso, foram incluídos apenas estudos que apresentavam avaliação metodológica robusta, conforme verificado por meio de ferramentas de avaliação de qualidade, como CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*).

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente os mecanismos imunológicos das arboviroses e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, 10 artigos foram selecionados para compor a revisão.

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura minuciosa para a extração e análise dos dados. A qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada. Realizou-se análise descritiva estruturada em categorias temáticas. As categorias abordadas incluíram:

1. Resposta imunológica e mecanismos fisiopatológicos das arboviroses;
2. Amplificação dependente de anticorpos na infecção por dengue;
3. Impacto da infecção pelo vírus zika na gestação e desenvolvimento neurológico fetal;

4. Manifestações clínicas e complicações articulares na chikungunya;

5. Estratégias de prevenção e controle baseadas no conhecimento imunológico das arboviroses.

A análise foi fundamentada em diretrizes nacionais e internacionais, como os protocolos do Ministério da Saúde do Brasil, os documentos técnicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre arboviroses e as recomendações dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para o manejo clínico e controle de doenças transmitidas por vetores. Essas diretrizes forneceram um embasamento robusto para a compreensão dos processos imunológicos e suas implicações clínicas.

Por fim, é importante destacar que esta revisão apresenta algumas limitações, como possíveis vieses de seleção devido à restrição de idiomas (português, inglês e espanhol) e ao período de publicação dos estudos. Além disso, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos pode ter influenciado a síntese. No entanto, esforços foram realizados para garantir a abrangência e a qualidade da revisão, incluindo avaliação crítica dos estudos e triangulação de dados a partir de múltiplas fontes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

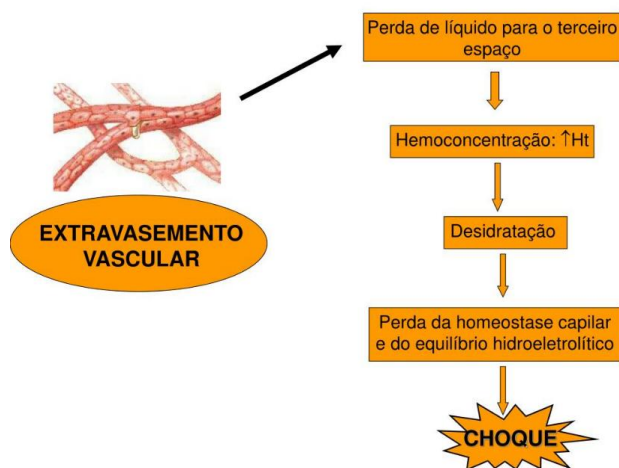
Fisiopatologia geral das três doenças

As arboviroses, incluindo dengue, zika e chikungunya, têm o dano ao endotélio vascular como um dos principais mecanismos patológicos. Este processo resulta em aumento da permeabilidade vascular, o que contribui para o extravasamento de líquidos e proteínas para os tecidos adjacentes, levando a manifestações clínicas como edema e dor. Na dengue, por exemplo, o envolvimento endotelial é um dos fatores críticos que contribui para a síndrome do choque, enquanto no zika o dano ao endotélio pode

facilitar a infecção de células do sistema nervoso central, associando-se a complicações como a microcefalia em fetos expostos ao vírus durante a gestação. Já na chikungunya, o processo inflamatório causado pelo aumento da permeabilidade endotelial está relacionado à dor articular e ao quadro de artralgia crônica, característico da doença.

O entendimento desses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle, especialmente nas regiões mais afetadas, onde as condições de saúde pública são limitadas. Exames complementares, como a tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT), podem ser fundamentais na identificação de lesões provocadas pelo efeito das arboviroses no sistema vascular e em outros órgãos, permitindo a monitorização de complicações graves, como o aumento da permeabilidade vascular e o impacto na função de órgãos vitais, conforme ilustrado na **Figura 5.1**.

Figura 5.1 Processo de extravasamento do plasma sanguíneo, devido ao dano ao endotélio causado pelo vírus da dengue



Nota: O fluxo começa com a perda de líquido para o terceiro espaço, resultando em hemoconcentração e desidratação. A sequência leva à perda da homeostase capilar e do equilíbrio hidroeletrolítico, culminando no choque, com a falência do sistema circulatório. **Fonte:** Adaptado de BRITO & CORDEIRO, 2016.

Desafios fisiopatológicos da dengue

A dengue é uma doença viral que se tornou um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. O vírus da dengue (DENV) possui uma estrutura complexa, composta por diversas proteínas que desempenham funções específicas. O vírus é um Flavivírus envelopado, como já citado anteriormente, com genoma de RNA de fita simples e sentido positivo (+ssRNA). Possui um capsídeo icosaédrico e três proteínas estruturais: C (capsídeo), M (membrana) e E (envelope), sendo esta última essencial para a infecção celular. Além disso, possui proteínas não estruturantes, tais como: proteína NS1, contribuindo na evasão do sistema imunológico, o que permite que o vírus se replique de forma mais eficiente no organismo, proteína NS3, que possui as enzimas helicase e protease, as quais são essenciais para a replicação do RNA viral e a NS5, sendo esta uma RNA polimerase responsável pela síntese do RNA viral e um importante alvo para antivirais. Somado a isso, existem quatro sorotipos (DENV-1 a DENV-4). Cada um apresenta diferentes variações genéticas e sua replicação ocorre dentro das células hospedeiras, o que indica que um mesmo paciente pode ser infectado até quatro vezes. As respostas de memória imune são neutralizantes e amplamente protetoras contra vírus do mesmo sorotipo após a reexposição. Elas também são reativas cruzadas; no entanto, a infecção anterior fornece proteção contra todos os quatro sorotipos por apenas 2-3 meses, após os quais a proteção é específica do sorotipo 3. Quando a proteção cruzada de curto prazo diminui, os pacientes com infecções secundárias por DENV correm maior risco de doença grave 4 (ZELLWEGER *et al.*, 2019).

A dengue, em sua forma grave, pode ser desencadeada por qualquer um dos quatro sorotipos virais (DENV-1 a DENV-4). A infecção

ocorre por meio da inoculação do vírus na corrente sanguínea durante a picada do mosquito *Aedes aegypti*, após a qual há um período de incubação de 4 a 6 dias antes do aparecimento da febre. Uma vez no organismo, o vírus se espalha pelo plasma ou é rapidamente captado por células do sistema imunológico, especialmente células fagocitárias, como macrófagos e células dendríticas.

O tropismo do vírus por células fagocitárias faz delas os principais sítios de replicação viral. Dentro dessas células, o DENV se multiplica ativamente, desencadeando uma intensa resposta imune. No entanto, essa ativação imunológica descontrolada pode resultar na liberação excessiva de citocinas inflamatórias, o que contribui para aumento da permeabilidade vascular. Como consequência, ocorre extravasamento plasmático, fator crítico para o desenvolvimento da forma grave da dengue, podendo levar a choque hipovolêmico e disfunção de múltiplos órgãos.

Além disso, a infecção pode causar alterações na coagulação sanguínea, resultando em trombocitopenia, disfunção das plaquetas e problemas na coagulação, o que aumenta o risco de sangramentos e deixa os vasos sanguíneos mais frágeis.

Pacientes que desenvolvem a síndrome do choque da dengue (SCD) costumam apresentar desequilíbrios metabólicos, como acidose metabólica (quando o pH do sangue se torna mais ácido), hiponatremia (queda nos níveis de sódio) e alterações na glicemia. Esses distúrbios, juntamente com a perda de plasma e os problemas na coagulação, elevam significativamente o risco de complicações graves, tornando essenciais o acompanhamento médico rigoroso e as intervenções adequadas para evitar desfechos mais sérios.

A evolução para formas graves da dengue, bem como as manifestações hemorrágicas e a

síndrome do choque da dengue (SCD), pode ser explicada por algumas teorias que tentam esclarecer os mecanismos fisiopatológicos por trás da doença. A teoria de Rosen atribui a severidade à virulência da cepa, enquanto a de Halstead associa o quadro a infecções sequenciais por diferentes sorotipos. Já a teoria da multicausalidade propõe que múltiplos fatores de risco contribuem para o agravamento da doença (FUNASA, 2010).

Em última análise, essas teorias evidenciam a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos da doença e apontam que a gravidade da enfermidade é estabelecida por vários fatores, o que reforça a necessidade de métodos de acompanhamento focados em prevenir complicações, diagnosticar e tratar, a fim de reduzir prováveis letalidades decorrentes da dengue.

Desafios fisiopatológicos da chikungunya

O vírus chikungunya (CHIKV) é um alfavírus artrítogênico transmitido por mosquitos, cuja reemergência tem sido observada em diversas regiões ao redor do oceano Índico. Embora seja amplamente reconhecido pelo risco que representa, ainda persistem lacunas significativas no entendimento dos mecanismos de indução e evasão das respostas imunes antivirais desencadeadas pelo CHIKV (FROS *et al.*, 2010).

Estudos realizados em fibroblastos humanos, principais alvos da replicação viral *in vivo*, demonstraram que a infecção pelo CHIKV ativa o fator de transcrição IRF3 (Interferon Regulatory Factor 3) e promove a transcrição de genes antivirais dependentes de IRF3, como o interferon beta (IFN- β), por meio de uma via de sinalização imune inata mediada pelo adaptador IPS-1 (Interferon Promoter Stimulator 1). Apesar da regulação transcricional robusta desses genes, a tradução das proteínas antivirais associadas não ocorre, devido ao bloqueio da síntese

de proteínas celulares durante a infecção. Este mecanismo de evasão viral também envolve a inativação do fator de iniciação eucariótico eIF2 α , embora tal resposta não seja essencial para o bloqueio da tradução. Adicionalmente, a síntese global de RNA celular é reduzida e a transcrição dos genes antivirais dependentes de IRF3 é inibida em estágios mais avançados da infecção, reforçando a estratégia do CHIKV de evitar a produção de proteínas antivirais (FROS *et al.*, 2010). Esses achados elucidam mecanismos importantes de evasão imune do CHIKV, contribuindo para o entendimento da patogênese viral e sugerindo possíveis alvos terapêuticos.

O CHIKV demonstrou a capacidade de infectar seletivamente células satélites musculares, que são células progenitoras essenciais para o crescimento e regeneração muscular. Este fenômeno pode contribuir para a evolução a longo prazo de miopatias induzidas pelo vírus, envolvendo necrose muscular, falhas no processo regenerativo e a possível manutenção de um reservatório viral responsável por crises recorrentes de mialgia. Estudos futuros sobre pacientes com recorrência de sintomas musculares podem fornecer dados valiosos sobre infecções crônicas e os mecanismos de necrose e regeneração associados à persistência viral no tecido muscular (FERNANDES-MONTOYA *et al.*, 2018).

A análise imunocitoquímica foi realizada em culturas celulares e cortes de biópsia muscular, utilizando imunofluorescência indireta e imunoperoxidase. Após fixação em acetona, as culturas foram incubadas com soro normal de cabra para evitar a ligação inespecífica de anticorpos. Foram utilizados dois HMAFs produzidos no Instituto Pasteur, além de anticorpos monoclonais anti-Semliki e controles negativos contra vírus como febre amarela, vírus do Nilo Ocidental e dengue tipo-1. A visualização das

proteínas virais foi realizada por imunoperoxidase utilizando o Kit Peroxidase ImmPRESS e o Sistema de Substrato Líquido DAB. Em cortes parafinados de biópsias de músculo quadríceps, os antígenos virais foram detectados após remoção da parafina e reidratação, utilizando seções de músculos de pacientes não infectados e infectados por HTLV-1 como controles negativos (FERNANDES-MONTOYA *et al.*, 2018).

Além disso, a caracterização de cepas reemergentes do CHIKV indicou que células epiteliais e endoteliais humanas, fibroblastos primários e macrófagos derivados de monócitos são suscetíveis à infecção, permitindo a produção viral. Em contrapartida, linfócitos, monócitos e células dendríticas não demonstraram essa capacidade. A replicação do CHIKV mostrou-se citopática e associada à apoptose, com entrada viral ocorrendo por endocitose dependente de pH e alta sensibilidade aos interferons tipo I e II, evidenciando a complexa interação entre o CHIKV e seu hospedeiro mamífero (PI-ALOUX *et al.*, 2007).

O CHIKV apresenta ampla capacidade de replicação em diferentes linhagens celulares de insetos e mamíferos, evidenciando seu extenso tropismo celular. Estudos *in vivo* realizados em modelos de roedores, primatas não humanos e amostras de tecido humano indicam que, em camundongos imunocompetentes, o CHIKV tem como alvo primário os fibroblastos dérmicos, sendo rapidamente controlado pela resposta de interferon tipo I. No entanto, em camundongos neonatais ou deficientes na sinalização de interferon tipo I, o vírus se dissemina sistemicamente, resultando em viremia e replicação viral intensa no fígado, fibroblastos musculares, articulares e cutâneos. Esse padrão de tropismo é corroborado por amostras de biópsias humanas, embora ainda não haja uma análise detalhada

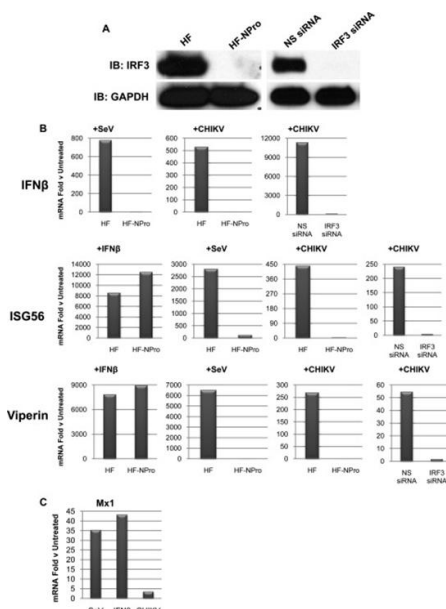
desses tecidos. Diferente de outras infecções virais agudas, a fase sintomática inicial do CHIKV se concentra nos músculos esqueléticos, nas inserções miotendíneas e nas cápsulas articulares. Além disso, em modelos animais, o vírus se dissemina para o sistema nervoso central (SNC), infectando plexos coróides, líquido cefalorraquidiano, células meníngeas e endoteliais de microvasos cerebrais ou neurônios. No entanto, os efeitos citopáticos e a resposta inflamatória nessas regiões podem afetar células neuronais subjacentes, contribuindo para os sintomas neurológicos associados à forma grave da doença (WEAVER & LECUIT, 2015).

A propagação do vírus CHIKV ocorre predominantemente por meio da picada de insetos transmissores. Indivíduos acometidos pela febre chikungunya costumam apresentar viremia em poucos dias, permitindo que o vírus atinja diretamente as articulações, onde se multiplica. Pesquisas com modelos animais indicam que o vírus se instala na sinóvia e nos músculos, desencadeando a liberação de substâncias inflamatórias e atraindo células do sistema imune. Evidências sugerem que medicamentos que atuam na inibição de monócitos, macrófagos e linfócitos T podem reduzir a severidade do quadro clínico. Em aproximadamente 60% dos casos, a infecção leva ao desenvolvimento de inflamação articular persistente. Três principais explicações foram propostas para essa condição: a manutenção da replicação viral, a presença contínua do RNA viral estimulando inflamações e as reações autoimunes.

Os desafios fisiopatológicos da chikungunya vão além da fase aguda da infecção, podendo resultar em complicações articulares persistentes que mimetizam doenças reumatológicas autoimunes. Isso reforça a necessidade de uma abordagem clínica cuidadosa para o ma-

nejo desses pacientes, bem como de novas pesquisas que esclareçam os mecanismos subjacentes à cronicidade dos sintomas osteoarticulares.

Figura 5.2 Análise de qPCR: a dependência do IRF3 na resposta antiviral



Fonte: Adaptado de VANDLANDINGHAM *et al.*, 2010.

Desafios fisiopatológicos da zika

Segundo a última Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS), aproximadamente 13% das mulheres que tiveram filhos nos cinco anos anteriores à pesquisa não realizaram nenhuma consulta de pré-natal. Dentre essas, 9% eram residentes nas regiões urbanas e 32% no meio rural. A menor cobertura de pré-natal foi observada na região Nordeste (75%) e a maior na região Sudeste (96%). Esses dados destacam a desigualdade no acesso à assistência de saúde, um problema que também se reflete na assistência e prevenção das arboviroses (BENFAM, 1996).

A falta de acompanhamento pré-natal adequado é particularmente preocupante em regiões onde as arboviroses, como zika, dengue e chikungunya, têm um impacto mais significa-

tivo, especialmente devido aos riscos associados à infecção durante a gestação. A infecção pelo zika vírus, por exemplo, pode resultar em sérias complicações, como microcefalia e outras malformações congênitas, quando adquirida durante a gestação, resultando na síndrome congênita do zika vírus. O ZIKV possui um marcado neurotropismo, invadindo células progenitoras neurais e gliais radiais por meio de receptores específicos, como AXL e TYRO3, o que leva à replicação viral e consequente estresse celular. Esse processo ativa mecanismos de apoptose e autofagia, reduzindo a proliferação e a migração neuronal - fatores essenciais para a formação adequada do córtex cerebral. Além disso, a infecção estimula a via inflamatória por meio da ativação do receptor P2X7 e do inflamassoma NLRP3, aumentando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β e IL-18, que contribuem para neuroinflamação e destruição tecidual. A barreira hematoencefálica imatura do feto torna-se ainda mais vulnerável, favorecendo a disseminação do vírus e exacerbando o dano neural. Como consequência, ocorrem microcefalia, calcificações cerebrais, prejuízo na mielinização e redução da perfusão cerebral, levando a déficits motores, cognitivos e sensoriais que impactam o desenvolvimento infantil (BRASIL, 2023).

Em áreas rurais, a falta de acesso a cuidados médicos adequados e a dificuldade em realizar o acompanhamento pré-natal exacerbam os riscos para gestantes, que podem não receber as orientações adequadas para a prevenção dessas infecções.

Além disso, a cobertura e a eficácia das estratégias de controle e prevenção de arboviroses também são mais limitadas nessas áreas devido à escassez de recursos, infraestrutura inadequada e barreiras de acesso à saúde. Portanto, melhorar o acesso à saúde, incluindo a assistên-

cia pré-natal e os programas de prevenção às arboviroses, é essencial para reduzir os impactos dessas doenças nas populações mais vulneráveis, especialmente em áreas rurais e periféricas.

Após transmissão pela picada do mosquito, o ZIKV pode infectar diversos tipos celulares - queratinócitos da pele, fibroblastos da derme e células dendríticas. A infecção dessas células ocorre por endocitose mediada por clatrina por receptores como AXL, TIM e TAM. Logo após, com a drenagem do sistema linfático e a replicação dos linfonodos, ocorre a disseminação do ZIKV pelo sangue porque há replicação no retículo endoplasmático e formação de vesículas citoplasmáticas e estresse celular. A infecção gera inflamação sistêmica pela produção de citocinas pró-inflamatórias - $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e IL- 1β . Então, dissemina-se pela corrente sanguínea e infecta células do SNC e placenta. Menos frequentemente, pode ocorrer acometimento ocular e reprodutivo feminino e masculino.

Resposta imunológica da dengue

No Brasil, um dos países com a maior taxa de dengue no mundo, compreender a resposta imunológica ao vírus da dengue é essencial para o desenvolvimento de medicamentos, vacinas e melhores estratégias de tratamento, embora existam dificuldades na coleta de informações em todos os estágios da infecção. Tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa desempenham papéis fundamentais no combate ao DENV. Inicialmente, as células dendríticas e os macrófagos são as primeiras a detectar o vírus, liberando sinais inflamatórios, como $\text{TNF-}\alpha$, que recrutam células natural killer (NK) para reduzir a replicação viral, eliminando células infectadas. Os neutrófilos, por sua vez, são atraídos por esses macrófagos e secretam IL-8, $\text{TNF-}\alpha$, IFN- β e fatores antivirais, como as defensinas, contribuindo para o controle inicial da

infecção. Essa resposta inata é crucial para conter a propagação do vírus, mas, se houver uma ativação excessiva, pode ocorrer um aumento exacerbado da permeabilidade vascular, levando ao extravasamento plasmático e ao surgimento de manifestações hemorrágicas (RIBEIRO, 2022).

À medida que a infecção evolui, a resposta imune adaptativa entra em ação. As células B se ligam aos antígenos do DENV e induzem a produção de anticorpos, com a IgM predominando na fase aguda e a IgG na fase tardia; em infecções secundárias, observa-se um aumento na resposta de IgG, enquanto a produção de IgM é relativamente reduzida. Paralelamente, as células T colaboram na defesa: as células T CD4+ atuam contra o capsídeo e contra proteínas não estruturais do vírus, como NS2A/B, NS3 e NS5, auxiliando na coordenação geral da resposta imunológica, enquanto as células T CD8+ direcionam seus efeitos citotóxicos contra o capsídeo e contra proteínas como NS3, NS4A/B e NS5, secretando granzimas e perforinas para destruir as células infectadas. O equilíbrio dessa resposta é regulado por células T reguladoras, que controlam a inflamação por meio de TGF- β e IL-10, e pelas células T foliculares, que auxiliam na produção de anticorpos altamente específicos (SANTOS, 2022).

Entretanto, em alguns casos, o sistema imunológico pode desencadear uma “tempestade de citocinas”, na qual a superprodução de IL-10 e outras citocinas pró-inflamatórias, como IFN, contribui para um ambiente que favorece a replicação viral e agrava a infecção. Além disso, os anticorpos de memória gerados na infecção primária podem reagir com um novo sorotipo do vírus, facilitando a entrada do DENV nos macrófagos, fenômeno conhecido como aprimoramento dependente de anticorpos (ADE), o que aumenta o risco de desenvolver formas gra-

ves da doença. Dessa forma, a interação complexa entre as respostas imune inata e adaptativa, bem como os efeitos adversos decorrentes da desregulação imunológica, revela a importância de se aprofundar o estudo desses mecanismos para aprimorar as estratégias de prevenção e tratamento da dengue (SANTOS, 2022).

Resposta imunológica da chikungunya

O vírus chikungunya, transmitido por mosquitos das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, é responsável por mais de 900 mortes no Brasil desde que chegou ao país há cerca de dez anos, é capaz de se espalhar pelo sangue, atingir múltiplos órgãos e atravessar a barreira hematoencefálica, que protege o sistema nervoso central. Os mecanismos de ação observados pela primeira vez em casos fatais por um grupo de pesquisadores brasileiros, americanos e britânicos foram relatados em artigo publicado na revista *Cell Host & Microbe*. Os achados reforçam a necessidade de atualização dos protocolos de tratamento e vigilância (BRASIL, 2024).

Segundo estudo financiado pela FAPESP, a ação do vírus da chikungunya (CHIKV) se dá pelo acesso à barreira hematoencefálica, conjunto de células endoteliais unidas fortemente e que protegem o ambiente interno do cérebro, controlando quais substâncias podem passar. Ele acessa o sistema nervoso central (SNC) por meio de dois mecanismos que atuam em conjunto: o primeiro, invade o sistema ao infectar monócitos (células do sistema imunológico que combatem corpos estranhos no sangue), junto aos altos níveis de CCL-2 (proteína capaz de mediar a inflamação), os monócitos conseguem transpassar a barreira hematoencefálica e ter acesso ao cérebro. Tudo isso por meio da punção do líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes que evoluíram para óbito e suspeitos de terem contraído chikungunya.

No segundo mecanismo, o vírus altera as proteínas de adesão da barreira hematoencefálica, por meio da diminuição de proteínas Pecam-1, responsáveis pela adesão das células e, por meio do aumento da expressão das proteínas ZO-1, regular a transmissão de sinal e conduzir as substâncias para as células.

Uma vez liberado pela célula infectada, o CHIKV pode circular por todo o corpo usando o sistema linfático e a corrente sanguínea. O indivíduo infectado apresenta níveis elevados de interleucina (IL)-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15 e IFN-alfa, as quais são pró-inflamatórias, o que sugere uma forte resposta inflamatória durante a fase aguda da doença, seguida pela liberação do fator inibitório da migração pró-inflamatória (MIF) de macrófagos ativados que atraem leucócitos para as áreas infectadas. Após isso, a imunidade adaptativa é ativada, quando os anticorpos anti-CHIKV para a doença demonstraram ser eficazes. Não se conhece o tempo que os anticorpos permanecem no corpo e por quanto tempo dura a imunidade adquirida da doença (SÃO PAULO, 2024).

No sangue, há uma alteração na cascata de coagulação, com a diminuição de algumas proteínas-chave, assim como danos hemodinâmicos nos órgãos (excesso de líquido). No sistema imune, os níveis de citocinas associadas à inflamação se mostraram maiores do que os observados em pacientes com chikungunya que sobreviveram à infecção (SÃO PAULO, 2024).

Resposta imunológica da zika

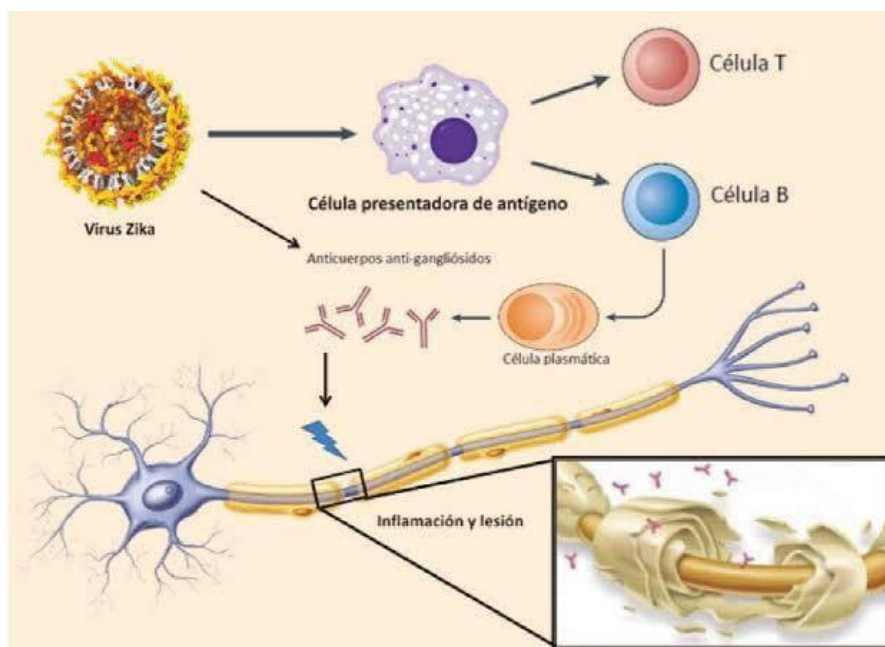
A infecção pelo zika vírus (ZIKV) desencadeia uma resposta imunológica complexa, envolvendo tanto mecanismos inatos quanto adaptativos na tentativa de conter sua disseminação. Inicialmente, receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os *toll-like receptors* (TLRs) e os *RIG-I-like receptors*

(RLRs), identificam componentes virais e ativam vias inflamatórias, estimulando a produção de interferons tipo I (IFN- α e IFN- β), que exercem um papel crucial na limitação da replicação viral e na indução de um estado antiviral nas células adjacentes. Paralelamente, a ativação dos PRRs induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-18, que promovem o recrutamento de células do sistema imune, incluindo macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. No sistema nervoso, a ativação do receptor P2X7 pelo ATP liberado por células infectadas intensifica a neuroinflamação, potencializando o dano neural. Já no âmbito da imunidade adaptativa, linfócitos T CD8⁺ citotóxicos eliminam células infectadas,

enquanto os linfócitos T CD4⁺ auxiliam na produção de anticorpos neutralizantes pelos linfócitos B, promovendo a eliminação viral.

Contudo, apesar do papel protetor da resposta imune, a inflamação exacerbada no sistema nervoso pode resultar em neurodegeneração e comprometimento da neurogênese, fatores determinantes nas malformações congênitas associadas à síndrome congênita do zika vírus (**Figura 5.3**). Assim, a resposta imunológica contra o ZIKV desempenha um papel ambíguo, sendo essencial para o controle da infecção, mas podendo, quando exacerbada, contribuir para lesões neurológicas graves, especialmente em fetos durante a gestação.

Figura 5.3 Fisiopatologia da infecção pelo vírus zika associada à síndrome de Guillain-Barré



Fonte: Adaptado de SILVA, 2019.

CONCLUSÃO

As infecções por zika, dengue e chikungunya são um grande desafio para a saúde pública, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, onde os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* encontram condições ideais

para se proliferarem. Esses vetores preferem locais quentes e úmidos, se reproduzindo principalmente em locais com água parada, favorecendo seu ciclo de vida. A urbanização desordenada e a falta de saneamento básico aumentam a proliferação dos mosquitos. A resposta

imunológica à infecção envolve células pertencentes ao sistema imune inato, podendo resultar em uma inflamação descontrolada e agravar os sintomas da doença.

Fisiopatologicamente, essas arboviroses possuem características distintas, onde a interação entre o sistema imunológico e os vírus influencia a gravidade da doença. Na dengue, a tempestade de citocinas e o fenômeno de amplificação dependente de anticorpos (ADE) aumentam a permeabilidade vascular, podendo levar a choque e hemorragias. Na zika, o vírus atravessa a barreira hematoencefálica, afetando o sistema nervoso central e podendo causar microcefalia e síndrome de Guillain-Barré. Na chikungunya, a resposta inflamatória exacerbada provoca artralgia crônica e disfunções articulares prolongadas. Assim, o manejo dessas doenças exige uma compreensão detalhada dos mecanismos imunológicos e fisiopatológicos para estratégias eficazes de prevenção e controle.

Dengue, zika e chikungunya compartilham desafios comuns, como a falta de tratamentos antivirais específicos, a complexidade no desenvolvimento de vacinas devido a reações cruzadas entre sorotipos e dificuldades no diagnóstico diferencial por conta dos sintomas semelhantes. A identificação precisa das infecções requer exames laboratoriais como PCR e testes sorológicos, cuja disponibilidade é limitada em algumas regiões. Além disso, coinfeções em que o indivíduo é infectado simultaneamente por mais de um vírus podem agravar os sintomas e tornar a resposta imunológica imprevisível,

dificultando a abordagem terapêutica. Esses fatores combinados tornam o manejo clínico e a gestão dessas arboviroses ainda mais desafiadores.

O combate às arboviroses exige estratégias integradas, incluindo vigilância epidemiológica para detectar surtos rapidamente, intensificação do controle vetorial por meio da eliminação de criadouros e conscientização comunitária. O desenvolvimento de novas terapias imunológicas, como anticorpos monoclonais e vacinas eficazes, é essencial para mitigar a gravidade das infecções. Além disso, a educação em saúde e o fortalecimento de políticas públicas, com investimentos em infraestrutura e prevenção, são fundamentais para reduzir o impacto dessas doenças, especialmente em grupos vulneráveis. O engajamento da sociedade, aliado a políticas públicas eficazes, é essencial para criar um ambiente de controle e prevenção sustentável dessas infecções.

Portanto, os desafios imunológicos e fisiopatológicos apresentados pelas arboviroses causadas pelos vírus zika, dengue e chikungunya demandam um esforço multidisciplinar que envolva áreas como imunologia, virologia, epidemiologia e saúde pública. Somente por meio de uma abordagem integrada e colaborativa entre essas áreas será possível avançar na compreensão aprofundada dessas doenças, além de desenvolver estratégias eficazes para reduzir a morbidade e mortalidade associadas a elas, proporcionando uma resposta mais rápida e eficiente aos desafios impostos pelas arboviroses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENTIDADES DE DEMOGRAFIA E ESTATÍSTICA - BENFAM. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS). Rio de Janeiro, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Síndrome congênita do Zika Vírus: protocolo de vigilância e resposta. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: chikungunya no Brasil. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2024.
- BRITO, C.A. & CORDEIRO, M.T. Mecanismos fisiopatológicos da dengue: extravasamento plasmático e choque. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, 2016.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Guidelines for arbovirus surveillance and clinical management. Atlanta, 2020.
- FERNANDES-MONTOYA, G. *et al.* Infecção crônica por CHIKV em células satélites musculares: implicações para mialgia persistente. *Journal of Infectious Diseases*, v. 218, p. 789, 2018.
- FROS, J.J. *et al.* Chikungunya virus nonstructural protein 2 inhibits type I/II interferon-stimulated JAK-STAT signaling. *PLOS Pathogens*, v. 6, e1001223, 2010. doi: 10.1371/journal.ppat.1001223.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE - FUNASA. Manual de vigilância epidemiológica da dengue. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Global strategy for dengue prevention and control. Genebra: WHO Press, 2017.
- PIALOUX, G. *et al.* Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 7, p. 319, 2007. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70107-X.
- SCHILTE, C. *et al.* Type I IFN controls chikungunya virus via its action in nonhematopoietic cells. *Journal of Experimental Medicine*, v. 207, p. 429, 2010. doi: 10.1084/jem.20090851.
- SILVA, M.T.B. Fisiopatologia da Síndrome de Guillain-Barré associada ao zika vírus. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, p. 101, 2019. doi: 10.1590/0004-282X20190002.
- VANDLANDINGHAM, D.L. *et al.* IRF3-dependent antiviral responses to chikungunya virus infection. *Journal of Virology*, v. 84, p. 11792, 2010. doi: 10.1128/JVI.01405-10.
- WEAVER, S.C. & LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *New England Journal of Medicine*, v. 372, p. 1231, 2015. doi: 10.1056/NEJMra1406035.
- ZELLWEGER, R.M. *et al.* Cross-protective immunity among dengue serotypes after primary infection. *Science Translational Medicine*, v. 11, eaax5014, 2019. doi: 10.1126/scitranslmed.aax5014.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 6

TOXOPLASMOSE: MECANISMOS DE DEFESA IMUNOLÓGICA

ALEXANDRE CARRILHO BENTES BEZERRA VALE¹

DIEGO SCHERER SFREDDO¹

EDUARDO FAYET LORENZON VECCHI¹

GUILHERME SALZANO SILVA¹

ISADORA CRISTYNE PARISE²

JOÃO VITOR DA ROCHA ROBASKI¹

JOÃO VITOR REBELATTO BIANCHI²

JULIA GIARETTA²

LUCAS RODRIGUES DE MORAES⁴

LORENZO FONTOURA BRASIL BARCELLOS³

LUÍS EDUARDO NUNES CALDEIRA¹

PEDRO HENRIQUE RIBEIRO TEIXEIRA¹

PIETRA DIONISI DE CARVALHO²

VINÍCIUS SILVA TARRAGÔ CARVALHO¹

YASMIN YMAY GIRARDIE²

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

2. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

3. Discente – Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

4. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Palavras-chave

Resposta Imune Inata; Linfócitos T CD8+; Evasão Imunológica.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.6

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose, uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, apresenta uma complexa interação parasita-hospedeiro, infectando preferencialmente indivíduos imunocompetentes de forma assintomática. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos, a infecção pode manifestar-se de forma grave, incluindo encefalite, lesões oculares e risco de vida. Ademais, a toxoplasmose congênita representa um risco significativo, podendo resultar em abortos, hidrocefalia, calcificações intracranianas e coriorretinite.

O objetivo deste capítulo é abordar e compreender os mecanismos de resposta imunológica, bem como dos fatores de patogenicidade, essenciais para o aprimoramento do manejo clínico, melhora na qualidade de vida dos pacientes, além de mitigar os impactos da doença em populações afetadas.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão narrativa conduzida ao longo do mês de março de 2025, através de pesquisas nas bases de dados PubMed. Para tanto, foram empregados os descritores "Toxoplasmosis: immune defense mechanisms". Foram identificados e submetidos aos critérios de seleção 29 artigos, sem restrição de idioma, publicados nos últimos 10 anos. Para exclusão, foram excluídos artigos duplicados e que não abordavam o tema de estudo.

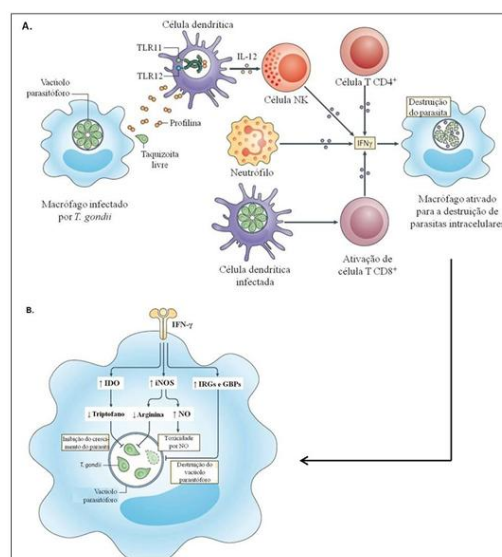
Restaram, desta forma, seis artigos, que foram lidos na íntegra para coleta de dados e classificados de forma descritiva conforme suas categorias temáticas: reconhecimento e ativação precoce da resposta imune inata, especificidade e memória da imunidade adaptativa, mecanismos de evasão, desregulação imune e manifestações clínicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resposta imune inata: reconhecimento e ativação precoce

A resposta imune inata é a primeira linha de defesa contra o *T. gondii*. Assim, células dendríticas e macrófagos reconhecem o parasita por meio de receptores de reconhecimento padrão os chamados: TLRs, TLR2 e TLR4 são os responsáveis pela identificação das proteínas que se encontram na superfície do parasita, como a GRA 15. Diante desse processo, ocorre a ativação de vias de sinalização, como NF- κ B, promovendo a produção de citocinas inflamatórias, como IL-12 e IL-1 β (BUTCHER *et al.*, 2011).

Figura 6.1 Resposta imune contra o *T. gondii*



Nota: Esquema representativo da resposta imune desencadeada contra *T. gondii* em modelo murino de infecção. **Legenda:** (A) Produção de IFN-ALFA por diferentes tipos de células imunes estimuladas pela citocina IL-12 (B). **Fonte:** Adaptado de YAROVINSKY, 2014.

Imunidade adaptativa: especificidade e memória

A imunidade adaptativa possui papel crucial e fundamental no controle da infecção por *T. gondii*. Linfócitos T CD8 $^{+}$ são atribuídos para eliminar as células infectadas pelo parasita por meio da liberação de perforina e granzima B.

Estudos em roedores sugerem que a ausência de linfócitos T CD8+ resultaram em uma carga parasitária 10 vezes maior no cérebro, enfatizando, assim, a importância dessas células na contenção da infecção.

Linfócitos T CD4+ auxiliares regulam a resposta imune através da produção de citocinas como IL-2 e IFN- γ , os quais promovem a ativação de macrófagos e a diferenciação dos linfócitos B e plasmócitos, que são os produtores de anticorpos. Indivíduos com AIDS e contagem de CD4+ menor que 200 células/mm³ apresentam risco 30% maior de desenvolver encefalite toxoplásmica. Logo, fica evidente o papel dos linfócitos T CD4+ na proteção contra a reativação da infecção (PORTE *et al.*, 2024).

Mecanismos de evasão do *T. gondii*

O *T. gondii* desenvolveu ao longo do processo evolutivo diversas estratégias para escapar da resposta imune do hospedeiro. Uma das principais estratégias desenvolvidas é a inibição da fusão fagossomo-lisossomo, mediada pela proteína ROP 5, a qual impede a acidificação do fagossomo e a degradação enzimática do parasita. Além disso, a quinase parasitária ROP 16 fosforila STAT3 e STAT 6 no núcleo do hospedeiro, suprimindo, assim, a expressão de genes antimicrobianos e modulando a resposta imune (KONGSOMBOONVECH *et al.*, 2020).

A formação de cistos teciduais, mediada pela proteína GRA 2, permite que o parasita escape da resposta imune e estabeleça infecções no sistema nervoso central e nos músculos. Esses cistos, geralmente, são resistentes à ação de fármacos e à vigilância imune, representando um desafio importante para o controle da doença (KONGSOMBOONVECH *et al.*, 2020).

Quadro 6.1 Princípios de virulência e alvos imunológicos

Fator de virulência	Função	Impacto na resposta imune
ROP5	Inibe fusão fagossomo-lisossomo	Reduz eliminação de taquizoítos
GRA 15	Ativa TLR2/4	Induz produção excessiva de IL-10
ROP 16	Fosforila STAT3	Suprime resposta a IFN- γ

Fonte: Adaptado de HUNTER & SIBLEY, 2022.

Desregulação imune e consequências clínicas

A desregulação da resposta imune pode acarretar complicações graves de saúde. Em gestantes, por exemplo, a polarização da resposta para Th2, mediada por altos níveis de IL-4 e IL-10, reduz a eficácia Th1, aumentando o risco de transmissão vertical e complicações congênitas. Além disso, a exaustão de linfócitos T, caracterizada pela expressão crônica de PD-1, está associada à perda de função efetora e a recidivas em pacientes com toxoplasmose ocular (YAROVINSKY *et al.*, 2005).

Quadro 6.2 Desregulação imune e impactos clínicos

Tipo de desregulação	Mecanismo	Consequências clínicas
Polarização Th2	Aumento de IL-4 e IL-10	Risco aumentado de transmissão vertical
Exaustão de linfócitos T	Expressão crônica de PD-1	Recidivas em toxoplasmose ocular
Supressão de IFN- γ	Inibição de STAT3 por ROP16	Reativação de cistos em imunocomprometidos
Resposta inflamatória exacerbada	Ativação excessiva de NLRP3	Danos teciduais e inflamação crônica

Fonte: Adaptado de JENSEN *et al.*, 2016; e BÄR *et al.*, 2020.

CONCLUSÃO

A toxoplasmose destaca-se como uma infecção complexa, cuja eficácia do controle depende da interação entre múltiplos componentes da resposta imune inata e adaptativa. Enquanto a ativação de macrófagos, linfócitos T CD8+ e CD4+ promove o controle da infecção aguda, o *Toxoplasma gondii* desenvolveu estratégias sofisticadas de evasão que desafiam a erradicação completa do parasita. A formação de cistos, a inibição de vias inflamatórias e a modulação da resposta imune são mecanismos-

chave que garantem sua persistência no organismo.

O entendimento detalhado desses mecanismos permite avanços não apenas no manejo clínico de pacientes imunocomprometidos e gestantes, mas também no desenvolvimento de novas terapias e estratégias preventivas. Portanto, o estudo contínuo das interações entre o *T. gondii* e o sistema imune é essencial para minimizar o impacto da toxoplasmose em populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Toxoplasmose. Ministério da Saúde, S.d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/toxoplasmose>. Acesso em: 9 abr. 2025.

BUTCHER, B.A. *et al.* Toxoplasma gondii rhoptry kinase ROP16 activates STAT3 and STAT6 resulting in cytokine inhibition and arginase-1-dependent growth control. PLoS Pathogens, v. 7, e1002236, 2011. doi: 10.1371/journal.ppat.1002236.

GROSS, U. Toxoplasma gondii. Berlin: Springer, 1996.

KONGSOMBOONVECH, A.K. *et al.* Naïve CD8 T cell IFN γ responses to a vacuolar antigen are regulated by an inflammasome-independent NLRP3 pathway and Toxoplasma gondii ROP5. PLOS Pathogens, v. 16, e1008327, 2020. doi: 10.1371/journal.ppat.1008327.

PAQUET, C. & YUDIN, M.H. Toxoplasmose pendant la grossesse: prévention, dépistage et traitement. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, v. 38, p. S189, 2016. doi: 10.1016/j.jogc.2016.09.029.

PORTE, R. *et al.* Protective function and differentiation cues of brain-resident CD8⁺ T cells during surveillance of latent Toxoplasma gondii infection. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 121, 2024. doi: 10.1073/pnas.2403054121.

YAROVINSKY, F. *et al.* TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. Science, v. 308, p. 1626, 2005. doi: 10.1126/science.1109893.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 7

ESQUISTOSSOMOSE: RESPOSTA IMUNOLÓGICA E FATORES DE PATOGENICIDADE

ALEXANDRE CARRILHO BENTES BEZERRA VALE¹
DIEGO SCHERER SFREDDO¹
EDUARDO FAYET LORENZON VECCHI¹
GUILHERME SALZANO SILVA¹
ISADORA CRISTYNE PARISE²
JOÃO VITOR DA ROCHA ROBASKI¹
JOÃO VITOR REBELATTO BIANCHI²
JULIA GIARETTA²
LUCAS RODRIGUES DE MORAES³
LORENZO FONTOURA BRASIL BARCELLOS⁴
LUÍS EDUARDO NUNES CALDEIRA¹
PEDRO HENRIQUE RIBEIRO TEIXEIRA¹
PIETRA DIONISI DE CARVALHO²
VINÍCIUS SILVA TARRAGÔ CARVALHO¹
YASMIN YMAY GIRARDI²

1. Discente – Medicina em Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
2. Discente – Medicina em Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).
3. Discente – Medicina em Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).
4. Discente – Medicina em Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Palavras-chave

Esquistossomose; Imunologia; Infecções Parasitárias.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.7

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma das principais doenças tropicais negligenciadas, causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*. Sua prevalência é notável em regiões tropicais e subtropicais, especialmente na África Subsaariana, no Oriente Médio, no sudeste da Ásia e na América Latina. No Brasil, a esquistossomose é endêmica, sendo considerada um problema de saúde pública de grande impacto, afetando principalmente populações em áreas rurais e marginalizadas (ROLLEMBERG *et al.*, 2011). A infecção ocorre através do contato com água doce contaminada com larvas cercárias, liberadas por caramujos hospedeiros, que penetram na pele humana. As principais espécies responsáveis pela infecção em humanos são *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* e *Schistosoma haematobium* (SOUZA *et al.*, 2023).

A resposta imunológica do hospedeiro à esquistossomose é complexa e multifacetada, envolvendo uma interação entre células do sistema imune inato e adaptativo. Inicialmente, ocorre uma resposta do tipo Th1, que é progressivamente suprimida, favorecendo uma resposta Th2. Essa alteração na resposta imunológica tem papel crucial na patogenicidade da doença, influenciando a progressão para a forma crônica, que pode levar a complicações como fibrose hepática e hipertensão portal (STANCIOLI, 2023). Além disso, a modulação de células T reguladoras e a presença de mediadores inflamatórios, como IL-10 e TGF- β , são importantes para a persistência do parasita no organismo do hospedeiro (CARDOSO *et al.*, 2023).

A esquistossomose é caracterizada pela formação de granulomas ao redor dos ovos do parasita, o que, em um processo de defesa, resulta em inflamação crônica nos órgãos afetados, como fígado, intestinos e bexiga (GOMES *et*

al., 2023). Este fenômeno é responsável pela fibrose e pelas complicações associadas à doença, como a hipertensão portal e o risco aumentado de câncer de bexiga, especialmente nas infecções por *S. haematobium* (BARROS & LIMA, 2022). Além disso, os fatores de patogenicidade incluem a capacidade do *Schistosoma* de modular a resposta imune do hospedeiro e escapar da fagocitose, utilizando mecanismos de evasão imune sofisticados (GUEDES *et al.*, 2023).

O diagnóstico da esquistossomose baseia-se na identificação de ovos nas fezes, método tradicionalmente utilizado, mas novas abordagens, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a detecção de antígenos, têm sido cada vez mais aplicadas para aumentar a sensibilidade do diagnóstico (SOUZA *et al.*, 2021). O tratamento da esquistossomose é realizado principalmente com o uso de praziquantel, que danifica o tegumento do parasita e facilita sua eliminação pelo sistema imunológico do hospedeiro (GERÔNIMO NETO *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo é revisar os aspectos imunológicos da esquistossomose, com ênfase na resposta imune do hospedeiro e nos fatores patogênicos que contribuem para a cronicidade da doença. Além disso, busca-se discutir os avanços no diagnóstico e nas terapias existentes, bem como explorar as estratégias para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e vacinas contra a esquistossomose. A compreensão detalhada da interação entre o *Schistosoma* e o sistema imune é essencial para a construção de novas formas de combate a essa doença devastadora.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Uptodate e Biblioteca Virtual em

Saúde (BVS). Para realização dessa pesquisa foi feita uma busca de artigos científicos utilizando os descritores Mesh/Decs e os operadores booleanos, “AND” e “OR”. Foram utilizados os descritores: “esquistossomose”, “resposta imunológica”, “patogenicidade”. Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas inglês e português publicados no período de 2011 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. 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 abordando: fisiopatologia, epidemiologia, resposta imunológica, fatores de patogenicidade, diagnóstico e perspectivas terapêuticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição e fisiopatologia

A esquistossomose é uma doença helmíntica crônica causada por vermes do gênero *Schistosoma* spp. As espécies mais comuns dos infectantes em humanos são *S. mansoni* (África e América do Sul) e *S. japonicum* (Leste da Ásia), que causam inflamação e fibrose hepática e intestinal, e *S. haematobium* (África e Oriente Médio), que gera manifestações urogenitais (GRAY *et al.*, 2011). Os locais mais afetados pela doença são regiões tropicais e subtropicais em comunidades pobres e rurais (WHO, 2020).

O ciclo de vida do *Schistosoma* envolve um hospedeiro intermediário, geralmente um caracol, e hospedeiros definitivos, que são mamíferos. Os ovos eliminados nas fezes de um hospedeiro infectado caem em ambientes aquáticos, onde eclodem miracídios que, dependendo da espécie, são atraídos por caracois de diferentes

gêneros, como *Biomphalaria*, *Oncomelania* ou *Bulinus*. Após passarem por várias transformações morfológicas e biológicas, as cercárias maduras deixam o caracol e nadam até atingir a superfície da água, onde penetram ativamente na pele do hospedeiro definitivo (COLLINS *et al.*, 2011). Algumas horas após a penetração, as cercárias se transformam em esquistossômulos, que permanecem na pele por pelo menos dois dias antes de começarem a migrar pelos vasos sanguíneos. Entre 3 e 7 dias, os esquistossômulos alcançam os pulmões, de onde são levados para a circulação portal hepática. Nesse ponto, amadurecem em vermes adultos, que se acasalam e, posteriormente, migram para as vênulas mesentéricas (nos casos de *S. mansoni* e *S. japonicum*) ou para as vênulas da bexiga (em *S. haematobium*), onde depositam os ovos. Os hospedeiros eliminam os ovos nas fezes ou na urina cerca de 6 a 7 semanas após a infecção (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Epidemiologia

A esquistossomose é uma doença parasitária amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais do mundo, sendo um problema significativo de saúde pública em diversos países. As áreas mais afetadas são aquelas com condições de saneamento básico precárias e com presença de água doce contaminada por larvas cercárias do parasita, que penetram na pele humana e iniciam o ciclo de vida do *Schistosoma*. A prevalência da esquistossomose varia substancialmente entre as regiões, dependendo de fatores como condições ambientais, práticas culturais e sistemas de saúde pública. O **Quadro 7.1** resume a distribuição geográfica da doença, incluindo as espécies predominantes, a estimativa de infectados e os fatores de risco associados em diferentes regiões (WHO, 2023).

Na África Subsaariana, a esquistossomose é altamente prevalente, com mais de 200 milhões de pessoas estimadas como infectadas, principalmente devido às condições de contato constante com fontes de água contaminada. A principal espécie causadora dessa infecção é *Schistosoma mansoni*, mas também são comuns infecções por *Schistosoma haematobium*. No Oriente Médio e no Sudeste Asiático, a prevalência é moderada, com infecções causadas por *S. haematobium* e *S. japonicum*. Essas regiões enfrentam desafios semelhantes, como falta de infraestrutura sanitária adequada e práticas de irrigação que favorecem o desenvolvimento de caramujos hospedeiros (ADENOWO *et al.*, 2015).

Na América Latina, onde a esquistossomose também é um problema de saúde pública, as infecções são frequentemente associadas a atividades rurais, como a pesca e o cultivo de arroz, que expõem as populações a águas contaminadas. O Brasil é uma área endêmica, com a maioria das infecções ocorrendo em regiões como o nordeste e áreas do norte, onde a falta de acesso a serviços de saúde e saneamento adequado continua a ser um fator de risco crítico. O **Quadro 7.1** detalha ainda os diferentes fatores de risco associados a cada região e como esses fatores contribuem para a alta prevalência da doença (SANTOS & HELLER, 2023).

Quadro 7.1 Distribuição geográfica da esquistossomose

Região	Prevalência	Espécies predominantes	Estimativa de infectados (milhões)	Fatores de risco
África Subsaariana	Alta	<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma haematobium</i>	> 200	Água doce contaminada, caramujos hospedeiros
Oriente Médio	Moderada	<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Schistosoma japonicum</i>	Entre 10-15	Condições de saneamento precárias, contato com água contaminada
Sudeste Asiático	Moderada	<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma japonicum</i>	Entre 10-20	Condições de saneamento e higiene, práticas culturais
América Latina	Alta	<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma japonicum</i>	Entre 10-15	Condições de saneamento, trabalho rural
Brasil	Endêmica	<i>Schistosoma mansoni</i>	2,5	Falta de saneamento básico, contato com águas de rios e lagoas contaminadas

Fonte: NELWAN, 2020.

Resposta imunológica

A resposta imunológica à esquistossomose é um fator determinante na patogênese da doença e varia significativamente ao longo das diferentes fases da infecção, com uma transição notável de respostas do tipo T helper 1 (Th1) para T helper 2 (Th2). Na fase inicial da infecção, observa-se uma resposta inflamatória predominantemente Th1, caracterizada pela produção de citocinas como IFN- γ , essencial para a

ativação de macrófagos e células T. Essa resposta de Th1 é evidente nas primeiras semanas após a infecção, quando os sintomas agudos da esquistossomose são mais pronunciados (HOULDER *et al.*, 2024).

À medida que a resposta imune progride, com o estabelecimento da infecção e a deposição de ovos nos tecidos, ela se modifica para um perfil Th2, caracterizado pela produção de IL-4, IL-5 e IL-13. Essa mudança é essencial para a formação de granulomas ao redor dos

ovos, inicialmente limitando a dispersão dos antígenos parasitários e reduzindo o dano tecidual direto. No entanto, a inflamação persistente pode levar ao desenvolvimento de fibrose hepática e periportal, além de hipertensão portal em infecções crônicas. Isso ocorre principalmente devido à ativação de fibroblastos e ao acúmulo de colágeno nas regiões afetadas (MEWAMBA *et al.*, 2021).

Logo, a regulação da resposta inflamatória é fundamental para evitar danos graves ao organismo. As células T reguladoras (Tregs) exercem um papel crucial na imunomodulação, secretando IL-10 e TGF- β , que limitam a resposta inflamatória excessiva e ajudam a evitar a destruição tecidual. Essa regulação, entretanto, pode permitir a persistência do parasita no organismo, favorecendo a cronicidade da infecção. Indivíduos que apresentam uma resposta imune desbalanceada estão mais propensos a desenvolver formas graves da doença, com complicações hepáticas significativas (COLLEY & SECOR, 2014).

A imunidade adquirida contra o *Schistosoma* é um processo lento e muitas vezes incompleto, mas alguns indivíduos desenvolvem resistência à reinfeção. A produção de anticorpos IgE contra antígenos parasitários tem sido associada à proteção parcial, enquanto altos níveis de IgG4 podem atuar como bloqueadores da resposta imune protetora. O equilíbrio entre esses anticorpos influencia a suscetibilidade individual à infecção e pode ser um fator determinante na persistência da doença em áreas endêmicas (MEWAMBA *et al.*, 2021). Portanto, a resposta imunológica na esquistossomose é uma interação complexa de diferentes tipos de células e citocinas, que evolui ao longo do curso da infecção e é influenciada por fatores como a intensidade da transmissão e a experiência prévia da infecção (OETTLE *et al.*, 2023).

Fatores de patogenicidade

A esquistossomose é uma doença caracterizada pela interação complexa entre o *Schistosoma* e o sistema imunológico do hospedeiro. A patogenicidade da doença está associada principalmente à resposta inflamatória crônica gerada pela presença dos ovos do parasita, que, ao serem depositados nos tecidos do hospedeiro, desencadeiam uma reação imunológica. Esta resposta resulta na formação de granulomas ao redor dos ovos, que são estruturas inflamatórias compostas por células do sistema imune, como macrófagos e células T. Embora os granulomas tenham uma função de defesa, como tentar limitar a disseminação dos ovos, a inflamação prolongada e não resolvida pode levar a complicações como fibrose hepática, hipertensão portal e danos aos órgãos afetados, como fígado, intestinos e bexiga (NELWAN, 2019).

A forma crônica da esquistossomose, caracterizada pela persistência do parasita no organismo, é particularmente problemática. O *Schistosoma* possui mecanismos sofisticados de evasão imunológica, permitindo que ele escape da fagocitose e da resposta imunológica do hospedeiro. Um desses mecanismos é a modulação das células T reguladoras, que inibem a resposta inflamatória excessiva, permitindo que o parasita sobreviva por períodos longos. Além disso, a presença de mediadores inflamatórios como IL-10 e TGF- β favorece a manutenção dessa imunossupressão local, facilitando a cronicidade da doença e a persistência dos parasitas (STANCIOLI, 2023). Essa interação entre o *Schistosoma* e o sistema imune é crucial para entender os mecanismos subjacentes à progressão da doença e ao desenvolvimento de suas complicações, como a fibrose hepática e a hipertensão portal (HUDSON *et al.*, 2023).

A capacidade do *Schistosoma* de modular a resposta imunológica também está associada ao

risco de complicações mais graves, como o câncer de bexiga em infecções por *S. haematobium*. Esses parasitas alteram o microambiente local, tornando-o mais favorável para a persistência do parasita, mas também aumentando o risco de processos inflamatórios crônicos que podem levar à malignidade. O estudo contínuo dos fatores de patogenicidade da esquistossomose e dos mecanismos imunológicos envolvidos é essencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e de vacinas que possam interromper a interação parasita-hospedeiro de forma mais eficiente (BOTELHO *et al.*, 2017).

Além disso, os fatores de patogenicidade também incluem a resistência do *Schistosoma* ao tratamento, especialmente em casos de infecção crônica, onde o uso de praziquantel, embora eficaz em eliminar o parasita, não impede a formação de fibrose ou a progressão da doença para estágios mais graves. Portanto, entender esses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos e abordagens diagnósticas mais eficazes, além de estratégias de prevenção mais adequadas às necessidades das populações em risco (VALE *et al.*, 2017).

Diagnóstico

A esquistossomose é uma doença que pode ser prevista e tratada. Diagnósticos adequados permitiriam uma intervenção precoce, reduzindo mortalidade, especialmente em comunidades agrícolas e pesqueiras de menor escala (ALLY *et al.*, 2024). Seu diagnóstico pode ser feito por diversas abordagens, tendo como alvo diferentes estágios do ciclo de vida dos parasitas.

Dentre elas, a microscopia óptica é, atualmente, o método de referência, sendo utilizada para a identificar ovos do *Schistosoma* em amostras de fezes (método Kato-Katz) ou urina (técnica de filtração). No entanto, sua sensibili-

dade é limitada à infecções de baixa carga parasitária. Outra maneira de diagnóstico seria através dos testes sorológicos, que são baseados na detecção de anticorpos IgG e IgM e apresentam alta sensibilidade, mas não conseguem diferenciar infecções passadas das ativas. Métodos que detectam antígenos circulantes, como os testes de antígeno catódico circulante (CCA) e antígeno anódico circulante (CAA), têm sido utilizados para diagnóstico em campo, embora ainda enfrentem desafios relacionados à especificidade e reprodutibilidade (ALLY *et al.*, 2024).

Técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a amplificação isotérmica mediada por *loop* (LAMP), fornecem alta sensibilidade e especificidade, permitindo a identificação direta do DNA do parasita em diversas amostras biológicas, como fezes, urina e soro. Entretanto, a implementação desses métodos ainda é limitada em razão do custo e da necessidade de infraestrutura laboratorial adequada. A microscopia continua sendo o padrão-ouro, principalmente devido à sua alta especificidade em comparação a outras abordagens diagnósticas, sendo recomendada pela OMS em indivíduos com carga parasitária média a alta para resultados consistentes (WHO, 2022).

Perspectivas terapêuticas

Atualmente, a esquistossomose faz parte das doenças tropicais negligenciadas (DTNs), afetando mais de 74 países. A alta prevalência da doença e a dependência do praziquantel (PZQ) como tratamento de primeira linha há mais de 40 anos continuam sendo desafios relevantes para o tratamento da doença. O PZQ é eficaz contra vermes na forma adulta, entretanto, a medicação é ineficaz contra formas imaturas. Em regiões endêmicas, o PZQ tem seu efeito reduzido e é incapaz de impedir a transmissão da doença.

Devido à seleção seletiva do PZQ, houve um aumento na resistência medicamentosa, o que causou a necessidade da utilização de fármacos combinados. A combinação de estratégias terapêuticas que atuam em diferentes fases do ciclo de vida do *Schistosoma* pode melhorar a eficácia do tratamento e ajudar a prevenir o surgimento de resistência (VILLAMIZAR-MONSALVE *et al.*, 2024; CHEUKA, 2021). Anteriormente, o tratamento para *Schistosoma mansoni* envolvia o uso de oxamniquina (OXA), um pró-fármaco que é convertido em sua forma ativa por uma enzima presente em *S. mansoni*. No entanto, esse composto não é eficaz contra *S. haematobium* e *S. japonicum*. A enzima responsável por ativar a oxamniquina foi identificada como uma sulfotransferase específica de *S. mansoni* (SmSULT-OR). A partir de dados estruturais, foi possível direcionar o desenvolvimento de novos fármacos, com o objetivo de modificar a oxamniquina para que ela também tenha ação contra *S. haematobium* e *S. japonicum* (GUZMAN *et al.*, 2020).

Uma abordagem inovadora envolve o uso de formulações nanoestruturadas de PZQ, que aprimoram a solubilidade e a biodisponibilidade do fármaco, potencializando sua eficácia e diminuindo a toxicidade (SILVA *et al.*, 2025). Esses novos tratamentos têm mostrado resultados promissores em estudos pré-clínicos, apresentando um perfil farmacocinético melhorado e reduzindo a formação de granulomas hepáticos. Além disso, os avanços em técnicas moleculares e computacionais estão sendo aplicados para identificar novos alvos terapêuticos e otimizar o desenvolvimento de medicamentos (AZEVEDO *et al.*, 2023; EKLOH *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A esquistossomose continua sendo um desafio para a saúde pública, principalmente nas

regiões tropicais e subtropicais, onde não há infraestrutura sanitária. A interação complexa entre o parasita *Schistosoma* e o sistema imunológico do hospedeiro é fator determinante na progressão da doença, com a modulação da resposta imune desempenhando um papel crucial na persistência do parasita e no desenvolvimento das formas crônicas da infecção. Apesar do desenvolvimento de vários ensaios, a sensibilidade e a especificidade continuam sendo um impasse. Destaca-se a importância do desenvolvimento de testes rápidos, acessíveis e de alta sensibilidade, que possam ser utilizados em áreas endêmicas com recursos limitados, contribuindo para estratégias globais de controle e eliminação da esquistossomose (WHO, 2022).

A utilização do praziquantel como terapêutica isolada tem sido eficiente, porém, apresenta limitações, como a resistência emergente em áreas endêmicas. Estratégias de combinação terapêutica e o desenvolvimento de novas abordagens, como fármacos nanoestruturados e a modificação de compostos existentes, oferecem alternativas promissoras para o tratamento mais eficaz e a prevenção da resistência medicamentosa. Além disso, o desenvolvimento de vacinas ainda é um campo promissor, embora desafiador (VILLAMIZAR-MONSALVE *et al.*, 2024).

Portanto, para o controle da esquistossomose é necessário tomar medidas integradas, como saneamento básico, avançar nas formas de diagnóstico, otimizar o tratamento medicamentoso e dar continuidade aos estudos para o desenvolvimento de vacinas e novas medicações capazes de combater o *Schistosoma*. A partir dessas medidas, será possível reduzir a incidência da esquistossomose e mitigar os impactos sociais e econômicos gerados pela doença, essencialmente nas populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADENOWO, A.F. *et al.* Impact of human schistosomiasis in sub-Saharan Africa. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 19, p. 196, 2015. doi: 10.1016/j.bjid.2014.11.004.
- ALLY, O. *et al.* Schistosomiasis diagnosis: challenges and opportunities for elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 18, e0012282, 2024. doi: 10.1371/journal.pntd.0012282.
- AZEVEDO, C.M. *et al.* Therapeutic potential of natural products in the treatment of Schistosomiasis. *Molecules*, v. 28, p. 6807, 2023. doi: 10.3390/molecules28196807.
- BARROS, J.F. & LIMA, V.P. Relato de caso: Registro de esquistossomose prostática no Hospital Universitário de Brasília. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 102296, 2022. doi: 10.1016/j.bjid.2021.102296.
- BOTELHO, M.C. *et al.* Halting *Schistosoma haematobium*-associated bladder cancer. *International Journal of Cancer Management*, v. 10, e9430, 2017. doi: 10.5812/ijcm.9430.
- CARDOSO, L.S. *et al.* Infecção pelo *Schistosoma mansoni*: resposta imune associada à patogênese e proteção do hospedeiro. *Avanços da pesquisa em Imunologia na Bahia: 30 anos de contribuição do Programa de Pós-Graduação em Imunologia da UFBA*. Salvador: EDUFBA, 2019.
- CHEUKA, P.M. Drug discovery and target identification against Schistosomiasis: a reality check on progress and future prospects. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 21, 2021. doi: 10.2174/1568026621666210924101805.
- COLLEY, D.G. & SECOR, W.E. Immunology of human schistosomiasis. *Parasite Immunology*, v. 36, p. 347, 2014. doi: 10.1111/pim.12087.
- EKLOH, W. *et al.* A comprehensive exploration of schistosomiasis: global impact, molecular characterization, drug discovery, artificial intelligence and future prospects. *Heliyon*, v. 10, e33070, 2024. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33070.
- GERÔNIMO NETO, P.S. *et al.* Praziquantel associado a alcaloide no tratamento da esquistossomose: prospecção tecnológica em uma perspectiva inovadora. *Cadernos de Prospecção*, v. 14, p. 489, 2021. doi: 10.9771/cp.v14i2.33066.
- GOMES, N.B.N. *et al.* Esquistossomose e o potencial bioeconômico brasileiro. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, p. 28700, 2023. doi: 10.34117/bjdv9n10-078.
- GUEDES, M.M. *et al.* Mecanismos celulares de patogenicidade em protozoários de importância médica. *Revista Liberato*, v. 24, p. 39, 2023.
- GUZMAN, M. *et al.* United States of America, 5 Program in Disease Intervention and Prevention. 2020.
- HOULDER, E.L. *et al.* Early symptom-associated inflammatory responses shift to type 2 responses in controlled human schistosome infection. *Science Immunology*, v. 9, 2024. doi: 10.1126/sciimmunol.adl1965.
- HUDSON, D. *et al.* Schistosomiasis: hepatosplenic disease and portal hypertensive complications. *Current Hepatology Reports*, v. 22, p. 170, 2023. doi: 10.1007/s11901-023-00612-9.
- MEWAMBA, E. M. *et al.* The genetics of human Schistosomiasis infection intensity and liver disease: a review. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 613468, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.613468.
- NELWAN, M.L. Schistosomiasis: life cycle, diagnosis, and control. *Current Therapeutic Research*, v. 91, p. 5, 2019. doi: 10.1016/j.curtheres.2019.06.001.
- NELWAN, M.L. Global epidemiology of Schistosomiasis. *SSRN*, 2020. doi: 10.2139/ssrn.3722378.
- OETTL, R.C. *et al.* Protective human IgE responses are promoted by comparable life-cycle dependent tegument allergen-like expression in *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* infection. *PLoS Pathogens*, v. 19, e1011037, 2023. doi: 10.1371/journal.ppat.1011037.
- OLIVEIRA, C. *et al.* Monocyte and macrophage-mediated pathology and protective immunity during Schistosomiasis. *Frontiers in Microbiology*, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fmicb.2020.01973.
- ROLLEMBERG, C.V.V. *et al.* Aspectos epidemiológicos e distribuição geográfica da esquistossomose e geo-helminthos, no Estado de Sergipe, de acordo com os dados do Programa de Controle da Esquistossomose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 44, p. 91, 2011. doi: 10.1590/S0037-86822011000100020.
- SANTOS, M.C.S. & HELLER, L. Esquistossomose, geo-helminthos e condições sanitárias na América Latina e Caribe: uma revisão sistemática. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 47, e111, 2023. doi: 10.26633/RPSP.2023.111.
- SILVA, L.C.C. *et al.* Impact of nanostructured formulations for schistosomiasis treatment: a systematic review of in vivo preclinical evidence. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 77, p. 341, 2025. doi: 10.1093/jpp/rgae155.

SOUSA, D.G.S. *et al.* Desafios e perspectivas do diagnóstico da esquistossomose mansônica no Brasil: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, e6430, 2021. doi: 10.25248/reas.e6430.2021.

SOUZA, I.S.M. *et al.* Update on schistosomiasis mansoni in Brazil: an integrative review. *Research, Society and Development*, v. 12, e11612541626, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i5.41626.

STANCIOLI, R.C.S. Acurácia de parâmetros não invasivos para discriminar a esquistossomose hepatoesplênica da doença hepática avançada compensada por hepatite C [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2023.

VALE, N. *et al.* Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 61, 2017. doi: 10.1128/AAC.02582-16.

VILLAMIZAR-MONSALVE, M. *et al.* Current drug strategies for the treatment and control of schistosomiasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 25, p. 409, 2024. doi: 10.1080/14656566.2024.2333372.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Guideline on control and elimination of human schistosomiasis. Geneve: World Health Organization, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Schistosomiasis. World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 20 mar. 2025.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 8

MALÁRIA: IMUNOPATOLOGIA E CONTROLE IMUNOLÓGICO

ALEXANDRE CARRILHO BENTES BEZERRA VALE¹

DIEGO SCHERER SFREDDO¹

EDUARDO FAYET LORENZON VECCHI¹

GUILHERME SALZANO SILVA¹

ISADORA CRISTYNE PARISE²

JOÃO VITOR DA ROCHA ROBASKI¹

JOÃO VITOR REBELATTO BIANCHI²

JULIA GIARETTA²

LUCAS RODRIGUES DE MORAES⁴

LORENZO FONTOURA BRASIL BARCELLOS³

LUÍS EDUARDO NUNES CALDEIRA¹

PEDRO HENRIQUE RIBEIRO TEIXEIRA¹

PIETRA DIONISI DE CARVALHO²

VINÍCIUS SILVA TARRAGÔ CARVALHO¹

YASMIN YMAY GIRARDI²

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

2. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

3. Discente – Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

4. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Palavras-chave

Malária; Plasmodium; Controle Imunológico.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.8

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença conhecida desde os primórdios da humanidade, sendo descrita em antigos relatos como febres cíclicas de origem desconhecida. O nome da enfermidade vem do italiano *mal'aria*, que significa "ar ruim", uma alusão à crença de que o ar dos pântanos era responsável pelo seu surgimento. Hoje se sabe que esses ambientes favorecem a reprodução dos mosquitos do gênero *Anopheles*, os principais vetores dos parasitas do gênero *Plasmodium*. A infecção ocorre quando esses parasitas invadem e destroem as hemácias, liberando substâncias que desencadeiam febre e outros sintomas. O quadro clínico pode variar de manifestações brandas, como febre e calafrios, a complicações graves, incluindo anemia severa e falência de órgãos. Dentre as espécies causadoras da doença em humanos, *Plasmodium falciparum* é o mais perigoso, enquanto *P. vivax* e *P. ovale* podem permanecer dormentes no organismo, levando a recaídas após um período sem sintomas (DUFFY *et al.*, 2024).

Anualmente, a malária é responsável por cerca de meio milhão de mortes em todo o mundo, com a maior parte dos casos ocorrendo no continente africano. O diagnóstico da doença é tradicionalmente realizado por meio da análise microscópica de esfregaços sanguíneos corados com Giemsa, método que pode ser complementado por testes rápidos para maior eficiência. Para infecções não complicadas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso de terapias baseadas em artemisinina, enquanto os casos graves, geralmente causados por *Plasmodium falciparum*, requerem tratamento com artesunato intravenoso. Esse protocolo é especialmente importante para grupos vulneráveis, como crianças, gestantes e indivíduos que vivem em regiões endêmicas (SHAHBODAGHI & RATHJEN, 2022).

Neste capítulo, são revisados os principais fatores que influenciam a gravidade da doença, abordando a genética das interações entre o hospedeiro e o parasita, os mecanismos de evasão do sistema imunológico e as estratégias que podem ser adotadas para aprimorar a resposta imunológica do hospedeiro. Entender essas estratégias é fundamental para criar novas formas de tratamento e vacinas, visando aumentar o controle clínico e epidemiológico da malária.

METODOLOGIA

Este capítulo constitui uma revisão narrativa da literatura realizada durante o mês de outubro de 2024. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed/MEDLINE, focando em artigos das áreas de parasitologia e imunologia que tratassem de imunopatologia da malária. A estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed foi: ("Malaria" [ti] OR "Plasmodium Infection" OR "Plasmodium Infections" OR "Paludism" OR "Remittent Fever" OR "Marsh Fever") AND ("Immunology" [ti] OR "Immune Response" OR "Immune Responses" OR "Immune Process" OR "Immune Processes"). Para a busca no PubMed, os critérios de inclusão incluíram artigos publicados nos últimos cinco anos, alinhados com o tema proposto e que abordassem aspectos clínicos da malária, as respostas imunológicas do organismo e novas soluções imunológicas para a doença.

Além disso, foram consultadas diretrizes e *guidelines* recentes da OMS e foram realizadas pesquisas pontuais, sem aplicação de filtros específicos, para coleta de informações adicionais quando necessário, bem como a investigação de artigos citados nas referências encontradas. Artigos fora do escopo central do estudo foram excluídos da análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentação clínica e diagnóstico

A malária tem apresentação clínica variada e é usualmente classificada como assintomática, não complicada e grave. Sintomas iniciais costumam aparecer de 7 a 10 dias após a infecção inicial através da picada do mosquito *Anopheles* e são inespecíficos: febre baixa, calafrios, dor muscular, cefaleia, fadiga e desconforto abdominal (principalmente em crianças). Os paroxismos constituem um sintoma clássico da malária e ocorre após a hemólise de hemácias invadidas por *Plasmodium spp.*, sendo caracterizados por picos de febre, calafrios e tremores que ocorrem em intervalos regulares. Esse sintoma é sugestivo de infecção por *P. vivax* e *P. ovale*. Apesar da descrição de diversas anormalidades clínicas, a maioria dos pacientes com malária não complicada apresentará raros achados físicos além de febre, mal-estar geral, anemia leve e eventualmente esplenomegalia (indicador de infecções repetidas). Icterícia é comum em adultos mesmo em casos não complicados, regredindo geralmente em 1 a 3 semanas. A febre pode alcançar 40 °C e ser acompanhada de taquicardia e *delirium* (LOSCALZO *et al.*, 2024; PHILLIPS *et al.*, 2017). Um fator importante na apresentação clínica da malária é a endemicidade da região.

Malária deve ser suspeitada em caso de febre e exposição relevante, seja por ser residente em área de risco ou por viagem à região endêmica. Em áreas endêmicas, crianças com palidez palmar ou anemia também devem ser investigadas. Define-se o diagnóstico com sintomas consistentes com malária e um teste diagnóstico positivo, como microscopia de luz de esfregaços de sangue e testes rápidos. No caso de uma investigação negativa e persistência da suspeita, deve-se realizar testes por mais dois dias consecutivos (WHO, 2024).

Já a malária grave é definida pela parasitemia de *P. falciparum* associada à consciência prejudicada, fraqueza generalizada, convulsões múltiplas, acidose, hipoglicemia, anemia grave, insuficiência renal, icterícia, edema pulmonar ou choque. Essas manifestações são resultado do fenômeno da citoaderência, caracterizado por eritrócitos parasitados que se aderem ao endotélio de pequenos vasos sanguíneos, resultando em pequenas isquemias, vazamentos capilares e disfunção orgânica (WHO, 2014). HIV e desnutrição predis põem o desenvolvimento dessa forma de malária.

A malária cerebral pode ocorrer em decorrência da malária grave e é uma encefalopatia difusa simétrica. Ela se apresenta com comprometimento de consciência, convulsões e delírios, podendo evoluir para coma. Relevante para o diagnóstico diferencial, manifestações neurológicas focais são incomuns. Idade, gravidez, desnutrição, genética e história de esplenectomia são fatores de risco importantes. Oftalmoscopia e exames de fundo de olho podem revelar hemorragias retinianas, manchas discretas de opacificação da retina, papiledema e descoloração de um segmento da retina. Convulsões são especialmente comuns em crianças com esta apresentação, ocorrendo em 50% dos casos contra 10% em adultos. Apesar da possibilidade de regressão, déficits neurológicos ocorrem em 10% das crianças após resolução da infecção, entre eles: hemiplegia, paralisia cerebral, cegueira cortical, surdez e deficiência cognitiva (RANQUE *et al.*, 2005).

Infecções durante o período gestacional são uma das principais causas de morte materna em áreas endêmicas e estão associadas a uma maior incidência de anemia, hipoglicemia e - em áreas de transmissão instável - parasitemia de alto grau por *P. falciparum* complicada. Sofrimento fetal, trabalho de parto prematuro, morte fetal e baixo peso ao nascer são comuns. A malária

congenita apresenta-se em menos de 5% dos recém-nascidos de mães infectadas. Em áreas de transmissão estável, é comum que gestantes infectadas permaneçam assintomáticas apesar da alta concentração de hemácias parasitadas na circulação placentária (BRABIN *et al.*, 1990; MCGREGOR *et al.*, 1983).

Mecanismo fisiopatológico

Estágio exoeritrocitário (fase assintomática)

A infecção e transmissão da malária ocorrem quando fêmeas do mosquito *Anopheles*, portadoras de certas espécies do parasita *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*), inoculam esporozoítos na corrente sanguínea humana. Esses esporozoítos, que são a forma infecciosa do parasita, migram rapidamente para o fígado, onde invadem hepatócitos por meio da interação com receptores específicos, como os de trombospondina e properdina. Essa fase, conhecida como estágio exoeritrocitário, geralmente é assintomática. No caso do *Plasmodium vivax*, a invasão dos hepatócitos e, posteriormente, dos eritrócitos, depende da ligação ao antígeno do grupo sanguíneo Duffy, o que explica a resistência natural de populações da África Ocidental, onde esse antígeno é ausente (KUMAR *et al.*, 2023).

No interior dos hepatócitos, os parasitas da malária multiplicam-se, liberando até 30 mil merozoítos (formas haploides assexuadas) quando cada hepatócito infectado sofre ruptura. Durante a infecção por *P. falciparum*, a ruptura ocorre em 8 a 12 semanas, tipicamente (KUMAR *et al.*, 2023). As variações *P. vivax* e *P. ovale*, por sua vez, são capazes de se desenvolver em hipnozoítos dentro dos hepatócitos. Estas são formas latentes do parasito que conferem, a estas espécies, a capacidade de provocar recidivas da doença semanas a meses após a infecção inicial (LOSCALZO *et al.*, 2024).

Estágio eritrocitário (fase sintomática)

Os parasitas entram nos eritrócitos por meio de interações específicas entre ligantes e receptores, mediadas por proteínas presentes na superfície do parasita, que se ligam a receptores nos eritrócitos maduros ou nos reticulócitos (eritrócitos imaturos) do hospedeiro (PHILLIPS *et al.*, 2017). Após serem liberados do fígado, os merozoítos do *Plasmodium* aderem à superfície dos eritrócitos por meio de uma molécula semelhante à lectina, que se liga a resíduos de ácido siálico nas glicoforinas. Em seguida, invadem as células por penetração ativa na membrana. Dentro dos eritrócitos, os parasitas se desenvolvem em um vacúolo digestivo envolto por membrana, onde degradam a hemoglobina por meio de enzimas secretadas (KUMAR *et al.*, 2023).

No estágio de invasão eritrocitária, ocorrem alterações importantes na membrana das hemácias do hospedeiro. O parasita provoca a deformação da membrana do eritrócito ao modificar suas propriedades de transporte e ao expor proteínas crípticas para a superfície. Uma destas proteínas, altamente prevalente em casos de infecção por *P. falciparum*, é a proteína PfEMP1 (*plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1*), que, ao ser exposta na superfície do eritrócito infectado, promove a adesão deste ao endotélio venular e capilar (citoaderência), a outros eritrócitos infectados (aglutinação) ou a hemácias não infectadas (rosetas). Esses processos conferem elevada patogenicidade à espécie *P. falciparum*, sendo responsáveis por manifestações clínicas isquêmicas graves, como aquelas verificadas na malária cerebral (LOSCALZO *et al.*, 2024).

Os trofozoítos são o primeiro estágio do parasita dentro dos eritrócitos infectados e possuem uma massa única de cromatina (KUMAR *et al.*, 2023). Então, multiplicam-se em taxas que vão de 6 a 20 vezes a cada 48 ou 72 horas

(a depender da espécie do plasmódio), passando a se denominar esquizontes. Ao final do ciclo de vida intraeritrocítico, o parasita já ocupa a maior parte do eritrócito, tendo depletado cerca de dois terços da sua hemoglobina. Então, o eritrócito se rompe, liberando 6 a 30 merozoítos-filhos, capazes de reiniciar o processo de invasão em novos eritrócitos. O quadro sintomático inicia-se quando o plasmódio atinge densidade de aproximadamente 50 merozoítos por μL de sangue (LOSCALZO *et al.*, 2024). O processo de digestão da hemoglobina libera heme, uma substância tóxica para o parasita. Para neutralizar esse efeito, o heme é polimerizado em hemozoína, um cristal insolúvel frequentemente chamado de pigmento malárico, que pode ser observado como um pigmento azul na microscopia de luz. No entanto, o mecanismo exato pelo qual o parasita facilita essa polimerização ainda não é completamente compreendido (PHILLIPS *et al.*, 2017).

Embora a maioria dos parasitas da malária no interior dos eritrócitos desenvolva-se em merozoítos, alguns deles desenvolvem-se em formas sexuadas, denominadas gametócitos, que infectam o mosquito quando ele se alimenta de sangue. É por meio desse mecanismo que o ciclo biológico do parasita se perpetua (LOSCALZO *et al.*, 2024).

A maior patogenicidade do *Plasmodium falciparum* em comparação com outras espécies de *Plasmodium* deve-se a características únicas que amplificam sua capacidade de causar doença grave. Diferente de espécies como *P. vivax*, que infectam principalmente reticulócitos (uma fração menor de eritrócitos), o *P. falciparum* pode invadir e se replicar em eritrócitos de qualquer idade, ampliando significativamente seu reservatório de replicação. Além disso, o *P. falciparum* induz a formação de rosetas e o sequestro de eritrócitos infectados no

endotélio vascular, mediado por proteínas adesivas como a PfEMP1. Essa proteína se liga a receptores endoteliais (como CD36, ICAM-1 e E-selectina), bloqueando o fluxo sanguíneo e causando isquemia tecidual, o que está associado a complicações graves, como a malária cerebral. Adicionalmente, proteínas ligadas a GPI liberadas pelo parasita estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a resposta imune e causando danos teciduais. Esses mecanismos combinados explicam por que o *P. falciparum* é o principal responsável por casos graves e mortes por malária (KUMAR *et al.*, 2023; PHILLIPS *et al.*, 2017).

Resposta imunológica

Imunidade inata e adaptativa

A primeira linha de defesa do organismo humano contra infecções é física: a pele. Anticorpos presentes na derme e na epiderme atuam por meio de mecanismos que inibem a motilidade dos esporozoítos (RÉNIA & GOH, 2016). Por causa disso, aproximadamente 50% dos esporozoítos ficam retidos no sítio de inoculação (GUILBRIDE *et al.*, 2012).

No estágio pré-eritrocitário, que se inicia com a inoculação dos esporozoítos na corrente sanguínea, a resposta imune é mediada por células e por anticorpos específicos para proteínas encontradas na membrana plasmática desses parasitos, sendo a proteína CSP (*circumsporozoite protein*) a mais importante. Esses anticorpos atuam neutralizando proteínas necessárias para o transporte dos parasitos para dentro das células hepáticas, e também são capazes de sinalizar esporozoítos livres e hepatócitos infectados para a atividade fagocitária de células NK, NKT e células De Kupffer (BELACHEW, 2018). No fígado, as células T CD8⁺ desempenham papel central na resposta imunológica contra a malária. Elas são as principais produtoras de interferon- γ , citocina pró-inflamatória

que promove a ativação de macrófagos e a consequente fagocitose e destruição de hepatócitos infectados (ABBAS *et al.*, 2023; BELACHEW, 2018).

O estágio eritrocitário inicia-se com a invasão dos eritrócitos pelo parasito. Nessa fase, anticorpos e células T são os principais agentes imunológicos contra merozoítos livres e esquizontes (intraeritrocitários), respectivamente. A imunidade adquirida contra a malária - especialmente a *P. falciparum*, espécie mais patogênica - é majoritariamente dependente do papel exercido por anticorpos IgG sensíveis às proteínas PfEMP1, que são expressas na membrana de eritrócitos infectados (HVIID *et al.*, 2022). Os anticorpos atuam por meio da opsonização dos parasitos, sinalizando-os para a rota fagocítica ou para a inibição da invasão de hemácias. As células T, especialmente T CD4+, assumem papel relevante ao liberar citocinas pró-inflamatórias que promovem a atividade de macrófagos. Células NK também estão envolvidas na resposta imune devido à produção e liberação de interferon- γ e enzimas como perforina e granzima, moléculas citotóxicas envolvidas na morte celular do parasito (BELACHEW, 2018). Durante a fase eritrocítica, a liberação dos merozoítos na corrente sanguínea em decorrência do rompimento de hemácias induz as células do hospedeiro a produzir citocinas como o TNF, que promove episódios febris (KUMAR *et al.*, 2023).

A resposta imune também se expressa contra a fase sexuada do parasito: o gametócito. Anticorpos, com o auxílio do sistema complemento, cascata enzimática que compõe a defesa inata, promovem a lise e impedem a captura e maturação pelo mosquito *Anopheles*, interrompendo, assim, o ciclo biológico do parasito. Outros mecanismos imunológicos presentes no

hospedeiro não humano também têm papel importante no combate ao *plasmodium spp.* (BELACHEW, 2018).

Imunidade mediada por padrões congênitos

A infecção por malária, ao longo do tempo, exerceu importantes pressões seletivas na evolução do genoma humano, produzindo, em alguns casos e regiões, padrões congênitos que foram capazes de mediar a interação parasita-hospedeiro, conferindo maior proteção ao infectado e atenuando manifestações clínicas da doença (PHILLIPS *et al.*, 2017). A distribuição geográfica das talassemias, da anemia falciforme, das hemoglobinas C e E, da ovalocitose hereditária e da deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) apresenta notável semelhança com a da malária *Plasmodium falciparum* antes da implementação de medidas de controle. Indivíduos heterozigotos para a hemoglobina S (HbA/S) apresentam um risco seis vezes menor de evolução para formas graves da malária falciparum e estão mais protegidos contra infecções bacterianas secundárias. O crescimento do *P. falciparum* é prejudicado em eritrócitos contendo hemoglobina S sob baixas tensões de oxigênio, enquanto aqueles infectados e contendo hemoglobinas S ou C demonstram menor citoaderência, devido à redução na exposição da adesina PfEMP1 na superfície celular. Nos heterozigotos HbA/E, a multiplicação do parasita encontra-se diminuída em altas densidades parasitárias. Na ovalocitose, a maior rigidez dos eritrócitos dificulta a invasão dos merozoítos, criando um ambiente intraeritrocitário desfavorável ao parasita. A deficiência de G6PD, por sua vez, oferece alguma proteção contra formas graves de *P. falciparum*, mas seu efeito protetor é ainda mais significativo contra infecções por *P. vivax* (LOSCALZO *et al.*, 2024).

Mecanismos de evasão do parasito

A cada ano, cerca de 212 milhões de pessoas são infectadas pela malária, resultando em aproximadamente 429 mil mortes, sendo que *Plasmodium falciparum* responde por quase a totalidade dos casos fatais. A agressividade desse parasita está associada à sua notável habilidade de escapar da resposta imunológica, tanto dentro do mosquito *Anopheles*, seu vetor, quanto no organismo humano. Investigar os mecanismos pelos quais ele evita a ação do sistema imune é fundamental para aprimorar estratégias de controle da doença e para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes (WALKER & ROGERSON, 2023).

No mosquito vetor, *Plasmodium falciparum* consegue escapar das defesas imunológicas principalmente por meio do gene *Pfs47*, que bloqueia a apoptose regulada pela via JNK, um mecanismo essencial para conter a infecção. Além disso, a interação dos gametócitos com proteínas do sistema imune do mosquito impede a ativação de respostas que poderiam eliminar o parasita. O *Pfs47* atua protegendo os gametócitos ao suprimir a produção de proteínas que induzem a morte celular ao inativar mecanismos de defesa, como a geração de peróxidos, garantindo assim a continuidade do ciclo de transmissão para o ser humano.

No organismo humano, *P. falciparum* adota estratégias distintas de evasão imunológica durante suas fases hepática e eritrocitária. No fígado, os esporozoítos utilizam a proteína CSP para evitar a destruição por células como os hepatócitos e as células de Kupffer, que normalmente desempenham um papel fundamental na eliminação de patógenos. A CSP desencadeia a produção de cAMP nas células de Kupffer, reduzindo a formação de radicais livres e atenuando a resposta inflamatória, o que facilita a passagem dos esporozoítos até os hepatócitos,

onde permanecem protegidos dentro de uma vacúola parasitófora.

Na fase eritrocitária, o parasita emprega mecanismos como a variação antigênica e o sequestro de hemácias para escapar do sistema imunológico. Proteínas como a PfEMP1, presentes na membrana dos glóbulos vermelhos infectados, possuem diversas variantes, dificultando o reconhecimento pelos anticorpos do hospedeiro. Além disso, essas proteínas promovem a adesão das hemácias infectadas ao endotélio, impedindo sua remoção pelo baço. Outro mecanismo de evasão é a formação de rosetas, onde hemácias parasitadas se agrupam com células não infectadas, dificultando a ação do sistema imune. O parasita também interfere na função de células imunes como os macrófagos, inibindo a produção de intermediários de oxigênio reativo, essenciais para sua eliminação (BELACHEW, 2018).

A capacidade de *Plasmodium falciparum* de escapar do sistema imunológico envolve múltiplos mecanismos sofisticados, que garantem sua permanência prolongada no hospedeiro e dificultam a criação de tratamentos eficazes e vacinas. O estudo contínuo desses processos é fundamental para aprofundar a compreensão sobre a sobrevivência e a transmissão do parasita, além de possibilitar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de contornar essas barreiras imunológicas (MOUWENDA *et al.*, 2024).

Vacinas

A malária foi a primeira doença parasitária humana para a qual se desenvolveu um imunizante. Em 2021, a OMS recomendou oficialmente a vacina RTS,S (Mosquirix), seguida da vacina R21 em 2023. Ambas têm como alvo a proteína de superfície CSP (*circumsporozoite protein*) dos esporozoítos do protozoário e atuam contra *Plasmodium falciparum*. A RTS,S

é recomendada para crianças a partir dos 5 anos de idade em áreas de moderada a alta transmissão e reduziu a mortalidade por todas as causas em 13% em testes da fase IV do ensaio clínico.

As vacinas aprovadas atualmente são classificadas como pré-eritrocíticas porque tem como alvo os esporozoítos. A proteína-alvo CSP tem múltiplas funções na biologia do parasito, que incluem motilidade na pele para acessar e penetrar os vasos sanguíneos, além da invasão de hepatócitos. Sua abordagem proporcionou uma redução de 36% de malária em um período de 48 meses. Alguns fatores que impactaram a eficácia foram tratamento precoce da parasitemia, supressão imune por coinfeções e desnutrição.

É importante destacar, no entanto, que o contexto brasileiro permitiu o uso das vacinas atuais no país. Apesar de o *P. falciparum* ser

responsável por infecções graves de malária, o Brasil tem como maior agente o *P. vivax*. Outras limitações incluem a redução da proteção em um ano, o que requer uma reaplicação anual. A proteção é incompleta e a eficácia varia com a intensidade da transmissão e a temporalidade das imunizações em relação às temporadas de maior transmissão. Ambas as vacinas são indicadas apenas para crianças, o que exclui populações vulneráveis à doença, como gestantes e idosos. Pesquisas atuais buscam abordar a malária através de abordagens por múltiplos estágios do ciclo de vida do protozoário e que sejam eficientes contra uma variedade maior de espécies do *Plasmodium*. Além disso, adjuvantes podem auxiliar a refinar a resposta imunológica (DUFFY *et al.*, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K. *et al.* Imunologia celular e molecular. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- BELACHEW, E.B. Immune response and evasion mechanisms of *Plasmodium falciparum* parasites. *Journal of Immunology Research*, 2018. doi: 10.1155/2018/6529681.
- BRABIN, B.J. *et al.* Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 84, p. 11, 1990. doi: 10.1080/00034983.1990.11812429.
- DUFFY, P.E. *et al.* Malaria vaccines: a new era of prevention and control. *Nature Reviews Microbiology*, v. 22, p. 756, 2024. doi: 10.1038/s41579-024-01065-7.
- GUILBRIDE, D.L. *et al.* Malaria's deadly secret: a skin stage. *Trends in Parasitology*, v. 28, p. 142, 2012. doi: 10.1016/j.pt.2012.01.002.
- HVIID, L. *et al.* No sweet deal: the antibody-mediated immune response to malaria. *Trends in Parasitology*, v. 38, p. 428, 2022. doi: 10.1016/j.pt.2022.02.008.
- KUMAR, V. *et al.* Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- LOSCALZO, J. *et al.* Medicina interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.
- MCGREGOR, I.A. *et al.* Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 77, p. 232, 1983. doi: 10.1016/0035-9203(83)90081-0.
- MOUWENDA, Y.D. *et al.* Immune responses associated with protection induced by chemoattenuated PfSPZ vaccine in malaria-naïve Europeans. *JCI Insight*, v. 9, e170210, 2024. doi: 10.1172/jci.insight.170210.
- PHILLIPS, M. *et al.* Malaria. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.50.
- RANQUE, S. *et al.* Familial aggregation of cerebral malaria and severe malarial anemia. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 191, p. 799, 2005. doi: 10.1086/427238.
- RÉNIA, L. & GOH, Y.S. Malaria parasites: the great escape. *Frontiers in Immunology*, v. 7, 2016. doi: 10.3389/fimmu.2016.00463.
- SHAHBODAGHI, S.D. & RATHJEN, N.A. Malaria: prevention, diagnosis, and treatment. *American Family Physician*, v. 106, p. 270, 2022.
- WALKER, I.S. & ROGERSON, S.J. Pathogenicity and virulence of malaria: sticky problems and tricky solutions. *Virulence*, v. 14, 2023. doi: 10.1080/21505594.2022.2150456.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Guidelines for malaria. World Health Organization, 30 nov. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>. Acesso em: 22 mar. 2025.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 9

LEISHMANIOSE: RESPOSTA IMUNE E EVASÃO PARASITÁRIA

ALEXANDRE CARRILHO BENTES BEZERRA VALE¹

DIEGO SCHERER SFREDDO¹

EDUARDO FAYET LORENZON VECCHI¹

GUILHERME SALZANO SILVA¹

ISADORA CRISTYNE PARISE²

JOÃO VITOR DA ROCHA ROBASKI¹

JOÃO VITOR REBELATTO BIANCHI²

JULIA GIARETTA²

LUCAS RODRIGUES DE MORAES⁴

LORENZO FONTOURA BRASIL BARCELLOS³

LUÍS EDUARDO NUNES CALDEIRA¹

PEDRO HENRIQUE RIBEIRO TEIXEIRA¹

PIETRA DIONISI DE CARVALHO²

VINÍCIUS SILVA TARRAGÔ CARVALHO¹

YASMIN YMAY GIRARDI²

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

2. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

3. Discente – Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

4. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Palavras-chave

Leishmaniose; Resposta Imune; Evasão Parasitária.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.9

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada, amplamente disseminada e endêmica em diversas regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo, incluindo o Brasil, onde se observa uma significativa incidência anual. Segundo dados do Ministério da Saúde, aproximadamente 13 mil casos de leishmaniose tegumentar foram registrados no país em 2023 (BRASIL, 2023), evidenciando sua relevância como problema de saúde pública.

Causada por protozoários do gênero *Leishmania*, a doença é transmitida ao ser humano por meio da picada de insetos flebotomíneos infectados, conhecidos popularmente como mosquitos-palha, birigui ou asa-dura, dependendo da região (WHO, 2020). Esses vetores prosperam em ambientes quentes e úmidos, frequentemente associados a áreas rurais e periurbanas, o que contribui para a persistência da enfermidade em comunidades vulneráveis.

A leishmaniose manifesta-se em três formas clínicas principais, cada uma caracterizada por sintomas e implicações distintas: a forma cutânea, que provoca lesões na pele; a mucocutânea, que pode comprometer mucosas como as do nariz e da boca, resultando em deformidades graves; e a visceral, também chamada de calazar, que afeta órgãos internos como o baço e o fígado, sendo potencialmente fatal se não tratada (ALVAR *et al.*, 2012). Cada uma dessas formas apresenta desafios terapêuticos específicos, desde a dificuldade de acesso a tratamentos em regiões remotas até a toxicidade de medicamentos disponíveis, como os antimoniatos pentavalentes, ainda amplamente utilizados apesar de seus efeitos colaterais.

A interação entre o sistema imunológico do hospedeiro e o parasita desempenha um papel central no desfecho da infecção. A resposta

imune inicial, mediada por células como macrófagos e linfócitos, busca conter a proliferação do parasita. No entanto, as espécies de *Leishmania* desenvolveram mecanismos sofisticados de evasão imunológica que lhes permitem escapar das defesas do hospedeiro. Esses mecanismos incluem a modulação da resposta inflamatória, a inibição da ação de fagócitos e a capacidade de sobreviver intracelularmente em macrófagos, transformando essas células em nichos para sua replicação. Esse equilíbrio delicado entre a imunidade do hospedeiro e as estratégias parasitárias é o que determina a progressão ou o controle da doença.

Diante desse cenário, este capítulo tem como objetivo explorar de forma detalhada os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta ao parasita *Leishmania*, destacando como o sistema imune reconhece e combate a infecção, bem como as estratégias de evasão desenvolvidas pelo protozoário ao longo de sua evolução. Além disso, serão abordadas as perspectivas terapêuticas em desenvolvimento, incluindo avanços promissores como novas drogas, vacinas experimentais e abordagens imunoterápicas, que buscam superar as limitações dos tratamentos atuais e oferecer soluções mais eficazes e acessíveis para o controle dessa doença negligenciada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de janeiro a março de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: *Leishmania*, resposta imune, evasão parasitária, imunomodulação. Desta busca, foram encontrados 35 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2010 a 2023 e que abordavam diretamente os mecanismos imunológicos e de evasão parasitária na leishmaniose. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, e que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 20 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram organizados em categorias temáticas, abordando: (1) resposta imune na leishmaniose, (2) mecanismos de evasão do parasita, e (3) perspectivas terapêuticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resposta imune na leishmaniose

A resposta imune na leishmaniose é altamente complexa e mediada principalmente por células T helper (Th), com destaque para as subpopulações Th1 e Th2. Essas duas vias desempenham papéis opostos e determinantes no curso da doença.

Inicialmente, após a inoculação dos promastigotas pela picada do flebotomíneo (mosquito-palha), ocorre uma interação rápida e crucial entre os parasitas e as células do sistema imunológico. Os promastigotas invadem ou são fagocitados por células residentes, incluindo neutrófilos e macrófagos, nos quais se transformam na forma intracelular amastigota dentro dos fagolisossomos. Nesse ambiente, os parasitas se replicam e podem disseminar-se localmente ou para tecidos distantes, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro (MURRAY *et al.*, 2005).

A resposta imunológica Th1 é considerada protetora e fundamental para controlar a infecção por *Leishmania*. Ela é caracterizada pela

produção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente interferon-gama (IFN- γ), interleucina-12 (IL-12) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O IFN- γ é essencial para ativar macrófagos, células centrais no combate ao parasita, induzindo-os à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e óxido nítrico (NO). Essas moléculas têm efeito leishmanicida direto, destruindo as formas intracelulares dos parasitas. Além disso, a ativação dos macrófagos pelo IFN- γ promove o desenvolvimento de uma resposta inflamatória eficaz, capaz de limitar a carga parasitária e controlar a doença (MURRAY *et al.*, 2005).

Por outro lado, a resposta imunológica mediada por células Th2 está associada à progressão da doença, pois favorece a sobrevivência e proliferação dos parasitas. As células Th2 produzem principalmente citocinas imunorreguladoras, como a interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-13 (IL-13). Dessas, a IL-10 desempenha um papel crítico, pois atua diretamente na supressão das funções antimicrobianas dos macrófagos, inibindo sua ativação e a produção de moléculas leishmanicidas como o NO e ROS. Consequentemente, a resposta Th2 cria um ambiente imunológico favorável à persistência e multiplicação dos parasitas intracelulares, contribuindo para a progressão da leishmaniose (MURRAY *et al.*, 2005).

O equilíbrio entre essas duas respostas, Th1 e Th2, determina o desfecho clínico da infecção. Em indivíduos com uma resposta predominantemente Th1, a doença pode ser controlada de forma eficaz, resultando em formas clínicas leves ou até mesmo infecções assintomáticas. Nos casos em que há predominância de resposta Th2 ou insuficiência na resposta Th1, ocorre uma falha no controle da infecção, permitindo que os parasitas proliferem descontrolada-

mente, o que pode levar a manifestações clínicas graves, como leishmaniose visceral (calazar), mucosa ou cutânea disseminada (MURRAY *et al.*, 2005).

É importante destacar que, mesmo em pacientes com respostas eficazes do tipo Th1, os parasitas podem permanecer de forma latente, estabelecendo infecções persistentes que podem reativar caso haja uma redução ou comprometimento da imunidade celular. Por isso, estratégias terapêuticas e imunomodulatórias que reforcem a resposta Th1, por exemplo, por meio de imunoadjuvantes ou citocinas específicas como o IFN- γ e IL-12, têm sido exploradas como abordagens promissoras no tratamento e prevenção da leishmaniose (MURRAY *et al.*, 2005).

Portanto, compreender e modular o equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 representa um objetivo crucial na pesquisa de novos tratamentos e vacinas, visando fortalecer a imunidade protetora contra a *Leishmania* (MURRAY *et al.*, 2005).

Mecanismos de evasão do parasita

Leishmania desenvolveu diversas estratégias para escapar da resposta imune do hospedeiro. Entre os mecanismos de evasão, destacam-se:

1. Supressão da apresentação de antígenos: o parasita interfere na expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em macrófagos, dificultando a apresentação de antígenos às células T (REINER & LOCKSLEY, 1995).

2. Inibição da ativação de macrófagos: *Leishmania* modula vias de sinalização intracelular, suprimindo a produção de ROS e NO, essenciais para a eliminação do parasita (FORGET *et al.*, 2006).

3. Modulação de citocinas: o parasita induz a produção de citocinas anti-inflamatórias,

como IL-10, que suprimem a resposta Th1 e favorecem sua sobrevivência (NYLÉN & GAUTAM, 2010).

4. Manipulação da autofagia: estudos recentes mostram que *Leishmania* interfere na autofagia celular, utilizando-a para sua própria vantagem (PINHEIRO *et al.*, 2019).

5. Interferência em vias metabólicas: o parasita altera o metabolismo de macrófagos, garantindo um ambiente favorável para sua replicação (MCCONVILLE & NADERER, 2011).

Perspectivas terapêuticas

O entendimento dos mecanismos de evasão do parasita tem impulsionado o desenvolvimento de novas terapias, como:

1. Imunomoduladores: substâncias que potencializam a resposta Th1 e suprimem a resposta Th2 (KHADEM & UZONNA, 2014).

2. Vacinas: estratégias vacinais que visam induzir uma resposta imune protetora duradoura (MOAFI *et al.*, 2019).

3. Terapias-alvo: medicamentos que interferem diretamente nos mecanismos de evasão do parasita (SUNDAR & SINGH, 2018).

CONCLUSÃO

A leishmaniose representa um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em regiões endêmicas como o Brasil, devido à complexa interação entre o parasita *Leishmania* e o sistema imunológico do hospedeiro. Esta revisão integrativa destacou que a resposta imune, mediada pelo equilíbrio entre as populações Th1 e Th2, é determinante para o controle ou a progressão da infecção. Enquanto a ativação da resposta Th1 é essencial para a eliminação do parasita, *Leishmania* emprega mecanismos sofisticados de evasão, como a supressão da apresentação de antígenos, inibição de ma-

crófagos e modulação de citocinas, que dificultam sua erradicação. Esses achados evidenciam a capacidade adaptativa do parasita e a necessidade de estratégias terapêuticas inovadoras. As perspectivas atuais, incluindo imunomoduladores, vacinas e terapias-alvo, oferecem esperança para o controle mais eficaz da doença, mas demandam investimentos contínuos em pesquisa

e desenvolvimento. Assim, o aprofundamento no conhecimento sobre mecanismos imunológicos e de evasão parasitária é fundamental para o avanço no combate à leishmaniose, visando reduzir sua morbidade e o impacto socioeconômico nas populações afetadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One, v. 7, e35671, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.

FORGET, G. *et al.* Proteasome-mediated degradation of STAT1 α following infection of macrophages with *Leishmania donovani*. Journal of Biological Chemistry, v. 281, p. 5551, 2006. doi: 10.1074/jbc.M512090200.

KANE, M.M. & MOSSER, D.M. The role of IL-10 in promoting disease progression in leishmaniasis. The Journal of Immunology, v. 166, p. 1141, 2001. doi: 10.4049/jimmunol.166.2.1141.

KHADEM, F. & UZONNA, J.E. Immunity to visceral leishmaniasis: implications for immunotherapy. Future Microbiology, v. 9, p. 901, 2014. doi: 10.2217/fmb.14.43.

MURRAY, H.W. *et al.* Advances in leishmaniasis. The Lancet, v. 366, p. 1561, 2005. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67629-5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Leishmaniasis. World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 23 mar. 2025.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 10

DOENÇA DE CHAGAS: IMUNOLOGIA E MECANISMOS DE PATOGÊNESE

ALEXANDRE CARRILHO BENTES BEZERRA VALE¹

DIEGO SCHERER SFREDDO¹

EDUARDO FAYET LORENZON VECCHI¹

GUILHERME SALZANO SILVA¹

ISADORA CRISTYNE PARISE²

JOÃO VITOR DA ROCHA ROBASKI¹

JOÃO VITOR REBELATTO BIANCHI²

JULIA GIARETTA²

LUCAS RODRIGUES DE MORAES⁴

LORENZO FONTOURA BRASIL BARCELLOS³

LUÍS EDUARDO NUNES CALDEIRA¹

PEDRO HENRIQUE RIBEIRO TEIXEIRA¹

PIETRA DIONISI DE CARVALHO²

VINÍCIUS SILVA TARRAGÔ CARVALHO¹

YASMIN YMAY GIRARDI²

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

2. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

3. Discente – Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

4. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Palavras-chave

Doença de Chagas; Imunologia; Mecanismos Moleculares.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.10

EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, é um protozoário flagelado capaz de infectar diversos tipos celulares em mamíferos, inclusive humanos. Estima-se que cerca de 6 a 7 milhões de pessoas estejam infectadas em países endêmicos, com impacto significativo em termos de morbimortalidade, sobretudo nas formas crônicas cardíaca e digestiva (OMS, 2023). A capacidade do parasita de persistir por décadas nos tecidos do hospedeiro, mesmo diante de uma resposta imune inicialmente robusta, evidencia o uso de estratégias moleculares sofisticadas de evasão imunológica (DOSREIS, 2011; CARDILLO *et al.*, 2015).

Dentre os mecanismos descritos, destacam-se a atuação de glicoproteínas de superfície, como as mucinas ancoradas por GPI e a calreticulina do *T. cruzi* (TcCalr), a ação enzimática da trans-sialidase, a modulação de vias inflamatórias e reguladoras, como a do TGF- β , além da indução de apoptose e da exploração de componentes celulares do próprio hospedeiro, como microvesículas (NARDY *et al.*, 2015; RAMÍREZ-TOLOZA *et al.*, 2020; CESTARI *et al.*, 2012). Esses fatores contribuem não apenas para a entrada e replicação intracelular, mas também para a manipulação da resposta imune inata e adaptativa, favorecendo a cronicidade da infecção (DECOTE-RICARDO *et al.*, 2017).

Neste capítulo, são discutidos os principais mecanismos moleculares de evasão imune do *T. cruzi*, com ênfase em mucinas, trans-sialidase, calreticulina e outras moléculas associadas à infectividade, além de abordar os processos específicos que sustentam a evasão imunológica durante a fase crônica da doença. A compreensão dessas estratégias é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e va-

cinais, bem como para a identificação de possíveis biomarcadores e alvos imunológicos que possam impactar no controle clínico e epidemiológico da doença de Chagas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de fevereiro a março de 2025, por meio de buscas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores “*Trypanosoma cruzi*”, “*immune evasion*” e “*host immune response*”. A combinação dos termos resultou em 38 artigos, posteriormente submetidos a critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2011 e 2025 e que, após revisão crítica, abordavam os mecanismos de evasão imune do parasita. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada. Após a leitura completa, seis artigos foram selecionados por apresentarem conteúdo diretamente relacionado aos objetivos deste capítulo. Os resultados foram apresentados em formato descritivo, divididos em categorias temáticas abordando: aspectos gerais da resposta imune ao parasita; estratégias de evasão imune na fase aguda da infecção; mecanismos moleculares específicos da evasão imunológica; e características da evasão imune e persistência parasitária na fase crônica da infecção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O agente etiológico da doença de chagas, o protozoário *Trypanosoma cruzi*, tem como característica na infecção o desencadeamento de uma diversa e complexa, envolvendo desde os componentes da imunidade inata, até os da imu-

nidade adaptativa, de maneira intensa. A resposta imunológica, crucial para o controle da doença, varia conforme o estágio da infecção, se manifestando de maneira diferente nas fases aguda e crônica. As estratégias de evasão imunológica do parasita, muitas vezes, influenciam essa resposta de maneira que, em vez de participar somente do controle da doença, acaba implicada na patogênese de sua forma crônica.

Aspectos gerais da resposta imune ao *Trypanosoma cruzi*

A fase aguda da doença de Chagas é marcada por uma importante parasitemia, que enfrenta como primeira linha de defesa a imunidade inata do organismo. Os macrófagos e células dendríticas do hospedeiro reconhecem o protozoário por meio de receptores *Toll-like* (TLRs), provocando a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-12, TNF- α e IFN- γ , o que contribui ativamente para a ativação dos macrófagos e a consequente resposta inicial contra o parasita (CARDILLO *et al.*, 2015).

A transição da resposta para a imunidade adaptativa envolve a ativação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. Os linfócitos CD4⁺ do subtipo Th1 produzem IFN- γ e auxiliam na ativação de fagócitos, enquanto os linfócitos T CD8⁺ exercem atividade citotóxica direta sobre células infectadas, sendo essenciais para o controle da infecção intracelular (CARDILLO *et al.*, 2015; DOSREIS, 2011). Linfócitos B também participam da resposta, produzindo anticorpos que auxiliam na neutralização do parasita e na ativação da via clássica do complemento. No entanto, nas fases iniciais da infecção, há predomínio de ativação policlonal e produção de anticorpos de baixa afinidade, limitando sua eficácia (NARDY *et al.*, 2015).

Apesar da resposta imune robusta, o *T. cruzi* frequentemente persiste no organismo, levando ao desenvolvimento da fase crônica. Nessa fase,

a carga parasitária é baixa, mas o parasita permanece nos tecidos, como o miocárdio e o sistema nervoso entérico. A forma indeterminada da doença é observada em cerca de 70% dos indivíduos, caracterizada por ausência de sintomas clínicos. Em cerca de 30% dos casos, ocorre progressão para formas clínicas graves, como cardiomiopatia chagásica (CARDILLO *et al.*, 2015).

A manutenção do equilíbrio entre resposta efetora e mecanismos reguladores é fundamental para o desfecho clínico da infecção. A resposta exagerada pode causar dano tecidual, enquanto a supressão excessiva favorece a persistência parasitária. Nesse contexto, citocinas como IL-10 e TGF- β , além de células T reguladoras (Tregs) e outras populações imunorreguladoras como células mieloides supressoras (MDSCs) e B reguladores (Bregs), têm papel importante na modulação da resposta imune durante a cronicidade (CARDILLO *et al.*, 2015; DOSREIS, 2011).

Ademais, no que diz respeito à apoptose das células T na infecção, observada na fase aguda, ela pode tanto contribuir para o controle da hiperativação imunológica quanto favorecer a evasão imunológica do protozoário (DECOTERICARDO *et al.*, 2017), visto que estratégias moleculares específicas do parasita, como o uso da calreticulina (TcCalr) para inibir o sistema complemento (RAMÍREZ-TOLOZA *et al.*, 2020) ou a modulação da resposta imune inata por meio de microvesículas derivadas do hospedeiro (CESTARI *et al.*, 2012), também interferem nesse equilíbrio ao permitir a sobrevivência do parasita e a progressão para a forma crônica.

Estratégias de evasão imunológica na fase aguda

Na fase aguda da infecção por *Trypanosoma cruzi*, a resposta imunológica é marcada por

uma forte ativação da imunidade inata e por um posterior envolvimento da imunidade adaptativa. Entretanto, os mecanismos altamente eficazes que o parasita apresenta para evitar sua eliminação permitem sua disseminação sistêmica e o estabelecimento da infecção crônica. Os principais alvos da evasão imunológica da fase aguda incluem o sistema complemento, as células apresentadoras de antígenos e os linfócitos T.

Nesse sentido, o *T. Cruzi* utiliza múltiplos mecanismos para, especialmente durante a fase inicial da infecção, evitar a ativação do complemento, uma das primeiras barreiras contra invasores pelo sistema imunológico do hospedeiro. A expressão de calreticulina de origem parasitária (TcCalr) é um desses mecanismos, envolvendo a translação da calreticulina para a superfície do parasita, para atuar como inibidora das vias clássica e das lectinas do sistema complemento, visto que, ao se ligar diretamente às moléculas C1q, MBL e ficolinas, impede a formação adequada da C3 conversasse, o que reduz a deposição de componentes ejetores e favorece a sobrevivência do parasita na corrente sanguínea do hospedeiro (RAMÍREZ-TOLOZA *et al.*, 2020).

Além disso, foi demonstrado que *T. cruzi* pode utilizar microvesículas derivadas do próprio hospedeiro como ferramenta adicional de evasão. Essas microvesículas se ligam à superfície do parasita e interagem com o complexo C3 convertase, promovendo sua estabilização e inibição funcional. Como consequência, há redução da lise mediada por complemento e aumento da infectividade do parasita, tanto *in vitro* quanto em modelos murinos (CESTARI *et al.*, 2012).

Ademais, outro ponto importante na infecção é o comprometimento da ativação das células dendríticas e dos macrófagos, devido à presença de mucinas sialiladas e trans-sialidase na

superfície do parasita. Essas moléculas interferem na maturação e na capacidade dessas células apresentarem antígenos, o que inibe a produção de IL-12 e prejudica a ativação eficiente de linfócitos T (NARDY *et al.*, 2015). Essa modulação direta da função das APCs favorece a instalação de uma resposta adaptativa falha, permitindo que o parasita continue se replicando nos tecidos.

Por fim, outro mecanismo importante para a evasão na fase aguda é a indução de apoptose de células T ativadas, o que reduz a eficácia da resposta imune adaptativa. O aumento da expressão de moléculas relacionadas à apoptose nos linfócitos de camundongos infectados foi demonstrado em diversos estudos. Esse processo de indução, chamado de morte celular induzida por ativação (AICD), tem como principal resultado a depleção de células T específicas precocemente, fazendo com que a resposta citotóxica seja insuficiente e com que o parasita persista no organismo.

Mecanismos moleculares de evasão: mucinas, trans-sialidase, calreticulina (TcCalr) e outras glicoproteínas

O *Trypanosoma cruzi* apresenta uma série de estratégias moleculares para evadir a resposta imune do hospedeiro, destacando-se, entre elas, a expressão de mucinas de superfície, a enzima trans-sialidase (TS), a calreticulina (TcCalr) e glicoproteínas imunomoduladoras.

As mucinas ancoradas por glicosilfosfatidilinositol (GPI) recobrem densamente a superfície do parasita, funcionando como uma barreira física e imunológica. Elas são altamente polimórficas, o que favorece a variabilidade antigênica e dificulta o reconhecimento efetivo por células T, além de favorecer uma resposta polarizada para o padrão Th2, menos eficiente na contenção da infecção (DOSREIS, 2011). Essas

mucinas, após sialilação mediada pela trans-sialidase, também se ligam a receptores Siglec-E nas células dendríticas (DCs), inibindo a produção de IL-12 e prejudicando a ativação de células T efectoras (DOSREIS, 2011; NARDY *et al.*, 2015).

A trans-sialidase (TS), por sua vez, exerce papel multifuncional. Além de catalisar a transferência de ácido siálico das glicoproteínas do hospedeiro para as mucinas do parasita, induz apoptose em linfócitos T por meio da resialilação de glicoproteínas como CD43, prejudicando a função citotóxica dessas células (DOSREIS, 2011; DECOTE-RICARDO *et al.*, 2017). Também foi demonstrado que a TS pode induzir produção de IL-17 por linfócitos B ativados, de forma independente de ROR γ t, revelando uma nova dimensão da imunossupressão via linfócitos B (CARDILLO *et al.*, 2015).

Outro mecanismo de destaque é a atuação da calreticulina do *T. cruzi* (TcCalr), uma proteína originalmente do retículo endoplasmático, mas que é translocada para a superfície do parasita. A TcCalr inibe as vias clássica e de lectina do sistema complemento ao se ligar a moléculas como C1q, MBL e ficolina-L, impedindo a clivagem de C4 e a formação do complexo C3 convertase (RAMÍREZ-TOLOZA *et al.*, 2020). Além de bloquear a lise mediada por complemento, essa interação permite a formação de um complexo TcCalr–C1q que se liga à calreticulina do hospedeiro (HuCALR), promovendo a entrada do parasita por um mecanismo semelhante ao da fagocitose de células apoptóticas — o chamado mimetismo apoptótico (RAMÍREZ-TOLOZA *et al.*, 2020). Além disso, a TcCalr atua como potente inibidor da angiogênese e agente antitumoral, um efeito imunomodulador adicional exclusivo dessa proteína (RAMÍREZ-TOLOZA *et al.*, 2020).

Outras glicoproteínas e enzimas também desempenham papéis importantes na evasão

imunológica. A cruzipaina, principal cisteína protease do parasita, induz expressão de IL-10, TGF- β e arginase I em macrófagos, gerando um fenótipo alternativo permissivo à replicação parasitária (DOSREIS, 2011). Da mesma forma, a Tc52, uma glutatona-tioltransferase, promove liberação de IL-10 e favorece a infecção em contextos livres de adjuvantes (DOSREIS, 2011).

Adicionalmente, um mecanismo inovador descrito por Cestari *et al.* (2012) é a liberação de microvesículas (PMVs) por células do hospedeiro em resposta à infecção pelo *T. cruzi*. Essas PMVs se associam à superfície do parasita, inibem a atividade da convertase C3 e veiculam TGF- β , favorecendo a entrada em células hospedeiras e aumentando significativamente a parasitemia em modelos animais. Trata-se de um exemplo claro de evasão indireta mediada por manipulação ativa das funções celulares do hospedeiro.

Evasão imune na fase crônica e persistência parasitária

Na fase crônica da infecção, em que o número de parasitas circulantes é baixo e a resposta inflamatória se encontra regulada, o *T. cruzi* recorre a mecanismos mais sutis e duradouros de evasão, baseados principalmente na modulação da resposta imune e da regeneração tecidual.

Um dos pilares dessa estratégia é a utilização da via do TGF- β . A produção aumentada desse fator de crescimento, decorrente da apoptose celular e da regeneração tecidual, favorece a replicação do parasita em células musculares e epiteliais. Além disso, a fagocitose de células apoptóticas por macrófagos ativa uma cascata de eventos imunossupressores — com produção de TGF- β , PGE2 e poliaminas — que am-

plia ainda mais a replicação intracelular (DOSREIS, 2011; DECOTE-RICARDO *et al.*, 2017).

Outro mecanismo-chave é a indução de tolerância imunológica no timo. O *T. cruzi* coloniza o órgão linfóide central e interfere na seleção negativa de timócitos, resultando em eliminação de clones T específicos para antígenos do parasita ou mesmo em geração de células T reguladoras (Tregs) específicas para *T. cruzi*, contribuindo para a persistência crônica da infecção (NARDY *et al.*, 2015).

O perfil funcional das células T CD8⁺ também se altera com a cronicidade. Observa-se uma exaustão funcional de clones específicos, com perda da capacidade citotóxica, além de desequilíbrio entre subpopulações de memória centrais e efectoras. A manutenção de células CD8⁺ centrais (CD44⁺CD62L⁺KLRG1⁻) é essencial para o controle da carga parasitária, sendo a sua falha associada à progressão para cardiomiopatia chagásica (CARDILLO *et al.*, 2015).

Além disso, linfócitos B reguladores (Bregs) e células mieloides supressoras (MDSCs) também contribuem para o ambiente imunológico modulador na fase crônica. Essas células expressam IL-10, TGF- β e moléculas reguladoras como CD5, CD1d e HLA-DR, exercendo funções supressoras que ajudam a evitar uma resposta inflamatória exacerbada (CARDILLO *et al.*, 2015).

Por fim, a expressão diferencial de epítomos por famílias de proteínas de superfície, como as *mucin-associated surface proteins* (MASP), pode dificultar o reconhecimento por células T e induzir “imunodominância restrita”, fenômeno no qual poucos epítomos dominam a resposta, favorecendo a persistência parasitária (DOSREIS, 2011).

CONCLUSÃO

O *Trypanosoma cruzi* utiliza um arsenal sofisticado de mecanismos de evasão imunológica para garantir sua sobrevivência e persistência no organismo do hospedeiro, modulando tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa. A atuação combinada de glicoproteínas como mucinas e calreticulina, a atividade da trans-sialidase, a liberação de microvesículas e a manipulação de vias como TGF- β e apoptose de células T demonstram o alto grau de especialização do parasita em escapar da eliminação imunológica. Esses mecanismos não apenas favorecem o estabelecimento da infecção crônica, mas também influenciam diretamente o desenvolvimento das formas clínicas mais graves da doença de Chagas, como a cardiomiopatia chagásica.

Apesar dos avanços nas últimas décadas, ainda há lacunas importantes no entendimento da interação parasita-hospedeiro. A variabilidade genética do *T. cruzi* e de suas proteínas de superfície, como as MASPs, representa um desafio para a elaboração de vacinas eficazes. Além disso, os efeitos imunorreguladores das microvesículas derivadas do hospedeiro e o papel preciso das células B reguladoras e Tregs específicas para o parasita permanecem pouco compreendidos em humanos. Outro ponto pouco explorado é a dinâmica temporal desses mecanismos de evasão ao longo da infecção, especialmente durante as transições entre as fases aguda, indeterminada e sintomática crônica.

Do ponto de vista translacional, há necessidade de identificar alvos terapêuticos que interfiram de forma específica nos mecanismos de evasão, como a inibição da TcCalr, bloqueadores da via do TGF- β ou intervenções sobre receptores inibitórios como Siglec-E. Além disso, novos modelos experimentais que simulem mais fielmente a infecção humana crônica são

essenciais para a validação dessas abordagens. O desenvolvimento de biomarcadores que reflitam a atividade parasitária em tecidos, mesmo na ausência de parasitemia detectável, também é um ponto estratégico para o avanço diagnóstico e prognóstico da doença.

Portanto, a elucidação completa dos mecanismos moleculares de evasão imunológica do

T. cruzi representa um passo fundamental não apenas para compreender a fisiopatologia da doença de Chagas, mas também para abrir novas frentes terapêuticas e vacinais capazes de interromper o ciclo de persistência do parasita e prevenir suas formas clínicas mais graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARDILLO, F. *et al.* Immunity and immune modulation in *Trypanosoma cruzi* infection. *Pathogens and Disease*, v. 73, 2015. doi: 10.1093/femspd/ftv082.

CESTARI, I. *et al.* *Trypanosoma cruzi* immune evasion mediated by host cell-derived microvesicles. *The Journal of Immunology*, v. 188, p. 1942, 2012. doi: 10.4049/jimmunol.1102053.

DECOTE-RICARDO, D. *et al.* Implication of apoptosis for the pathogenesis of *Trypanosoma cruzi* infection. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 518, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00518.

DOSREIS, G.A. Evasion of immune responses by *Trypanosoma cruzi*, the etiological agent of Chagas disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 44, p. 84, 2011. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500005.

NARDY, A.F.F.R. *et al.* Immune evasion strategies of *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Immunology Research*, v. 2015, 2015. doi: 10.1155/2015/178947.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Doença de Chagas (tripanossomíase americana) – ficha informativa. World Health Organization, 14 jun. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-%28american-trypanosomiasis%29>. Acesso em: 23 mar. 2025.

RAMÍREZ-TOLOZA, G. *et al.* *Trypanosoma cruzi* calreticulin: immune evasion, infectivity, and tumorigenesis. *Trends in Parasitology*, v. 36, p. 25, 2020. doi: 10.1016/j.pt.2020.01.007.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 11

PARACOCCIDIOIDOMICOSE E O BLOQUEIO DA TERMODIMORFIZAÇÃO DO FUNGO EM MULHERES

DÉBORA BRUSTRING DE SOUZA YANETZKY¹
JHONATAN LUIZ PIRES DE ALMEIDA ANDRÉ¹
GABRIELLE CASSIANE MACCARI ROSA²
BÁRBARA ISABELA DE OLIVEIRA MODESKI³
ALESSANDRA BETINA GASTALDI⁴

1. Discente – Biomédico - Centro Universitário Avantis.
2. Docente – Biomédica, especialista em Estética - Centro Universitário Avantis.
3. Docente – Biomédica, especialista em Estética – Life Unic Education.
4. Docente – Bióloga, Mestra em Saúde e Meio Ambiente - Life Unic Education.

Palavras-chave

Bloqueio; Hormônio; Paracoccidioidomicose.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.11

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Observando ao longo da história da ciência, particularmente na área da saúde, há uma busca para alcançar longevidade e qualidade de vida das pessoas, incluindo incógnitas que instigam os profissionais e estudantes da área a buscar compreender essas interrogações, o que torna a história muito mais interessante.

Não há somente o interesse de estudo pela questão de existir um mistério a ser descoberto em torno disso, mas também, pela vontade de agregar e complementar estudos e, com isso, ajudar as pessoas acometidas por doenças ao longo da vida. Um dos objetivos é entender melhor o funcionamento das enfermidades, como se desenvolvem, sejam elas por contaminação, pela escolha do estilo de vida, devido à idade, devido a fatores ambientais, entre outras questões. Logo, com esses estudos e pesquisas, pode-se obter informações suficientes para desenvolver terapias e tratamentos, além de prevenir o seu desenvolvimento.

Estudos apontam que a paracoccidioidomicose geralmente afeta pessoas jovens, de até 20 anos de idade, de ambos os sexos. Porém, percebe-se que as mulheres não são tão suscetíveis a desenvolver sintomas após a contaminação desse fungo, devido ao considerável aumento do hormônio estradiol nas mulheres nessa idade (CASTRO *et al.*, 2020). Analisando esse contexto, o objetivo deste estudo consiste em demonstrar como as características do *Paracoccidioides brasiliensis* se comportam no organismo do hospedeiro, particularmente no sexo feminino devido às alterações hormonais.

MÉTODO

Esta pesquisa é baseada em revisão bibliográfica, com a busca de fundamentações teóricas. Conforme Gil (1996 *apud* CASARIN &

CASARIN, 2012), a pesquisa básica, ou pura como ele prefere, "procura desenvolver os conhecimentos científicos sem a preocupação direta com suas aplicações e consequências práticas".

É de caráter exploratório, com base em livros e artigos científicos para fundamentar as ideias estudadas. Este tipo de pesquisa, quando se encontra na fase preliminar, tem como finalidade proporcionar mais informações sobre o assunto em investigação, possibilitando sua definição e seu delineamento, isto é, facilitar a delimitação do tema da pesquisa, orientar a fixação dos objetivos e a formulação das hipóteses ou descobrir um novo tipo de enfoque para o assunto. Assume, em geral, as formas de pesquisas bibliográficas e estudos de caso (PRODANOV & FREITAS, 2013).

Para Andrade (2010, p. 25), a pesquisa bibliográfica é uma excepcional ferramenta para as pessoas que buscam se graduar, pois é utilizado como um norte para as pesquisas, assim, possibilitando desenvolver as atividades acadêmicas. Pesquisas feitas em laboratório, ou até mesmo em campo, se utilizam da pesquisa bibliográfica. Participar de congressos, seminários ou monografias não substitui as pesquisas bibliográficas, ela é obrigatória nas pesquisas exploratórias, trabalhos, desenvolvimento e apresentação de conclusões de monografias. É certo que, nem todos os estudantes terão pesquisa em laboratório ou em campo, mas deverão empreender essas pesquisas bibliográficas.

O presente estudo foi composto por dois acadêmicos da área da saúde, bacharelados em Biomedicina na instituição Centro Universitário Avantis. Durante o período da coleta de dados e análise deles, foram feitas revisões de materiais bibliográficos, selecionando os que melhor definiam os conceitos do estudo realizado. As plataformas de bibliotecas virtuais utilizadas foram Google Acadêmico, SciELO, EBSCO

entre outras, como meio de seleção dos materiais, além de consultas a materiais didáticos, como livros impressos e trabalhos acadêmicos já realizados com a temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a discussão e obtenção de resultados foram definidos como pontos importantes de análise: comportamento do fungo, sua fisiologia, suas principais formas e classificações.

A paracoccidioidomicose (PCM) infecciosa não tem preferências por gênero, porém, a sua forma patogênica acomete principalmente agricultores, na área rural, sendo eles adultos do sexo masculino. Desta forma, classifica-se a PCM como uma doença ocupacional de grande importância econômica para os pacientes e seus familiares (FORTES *et al.*, 2011).

Este fungo tem sua singularidade não somente quando falamos de sua forma patogênica, mas quando se fala de localização, pois a paracoccidioidomicose tem maior incidência na América Latina, devido ao seu clima favorável. Para Martinez (2015 *apud* CAIXETA, 2017, p. 19), “Existem três áreas de endemicidade, sendo uma grande área que compreende todos os estados do Sudeste, Centro-Oeste (principalmente Goiás e Mato Grosso do Sul) e Sul (desde o Paraná até o norte do Rio Grande do Sul). Uma segunda área endêmica está localizada ao longo da fronteira oriental da região amazônica, incluindo os Estados do Pará, Maranhão e Tocantins e a terceira área que se tornou mais relevante desde final dos anos 90 e que abrange a região amazônica ocidental e principalmente o estado de Rondônia”.

Conforme observado, a área principal de contaminação é em área rural, onde agricultores preparam o solo ou que tem acesso a ele, onde há muita umidade devido à irrigação constante

dos campos e solos e à temperatura, sendo o ambiente perfeito para esse microrganismo.

A paracoccidioidomicose é uma patologia sistêmica e seus primeiros sintomas são respiratórios, acometendo os pulmões. Em resposta ao processo infeccioso, células do sistema imune reconhecem antígenos do fungo através de seus receptores, e assim começa todo o processo de ativação de citocinas e defesa do organismo.

Geralmente o contágio se dá por via respiratória, mas também é possível que ocorra através de trauma. Através da inalação dos conídios ou fragmentos do micélio, o fungo acaba se instalando na parte terminal dos bronquíolos e nos alvéolos pulmonares, lá sofrem metamorfose e se tornam levedura que é sua forma patogênica. Esta infecção pode migrar para outros tecidos por via linfática ou sistema circulatório sanguíneo (FORTES *et al.*, 2011).

Classificação clínica

Infectados pelo fungo da paracoccidioidomicose tem diferenças no seu estado. A doença apresenta variações devido às formas clínicas e aos estágios em que a doença se encontra. Também se considera o organismo e o estilo de vida que o paciente escolhe ter.

As condições clínicas dos pacientes infectados pela PCM podem variar de aguda e crônica e suas manifestações dependem das cepas, do grau de infecção, dos tecidos infectados e de como foi sua resposta imunológica (MENDES-GIANNINI *et al.*, 2007).

A forma aguda da doença é a fase de maior índice de mortalidade e acomete principalmente crianças de ambos os gêneros, tendo os pulmões como ponto de partida. Ela se dissemina rapidamente para os órgãos do sistema monocítico-macrofágico por via hematogênica e linfática levando a uma rápida depressão do estado clínico do paciente. Nestas formas, é possível observar altos índices de anticorpos específicos

devido ao predomínio de resposta dos T-helpers tipo 2 e 9 que induzem a ativação de linfócitos B (RICCI *et al.*, 2016).

A maior quantidade de casos se manifesta de forma crônica, sendo mais comum em adultos do gênero masculino. Ela se desenvolve do complexo primário pulmonar ou da reativação de focos pulmonares, e a partir dos pulmões tem sua progressão e disseminação de forma lenta (MARQUES *et al.*, 2007).

A forma crônica é mais prevalente, representando mais de 90% dos casos, atinge adultos entre 30 e 60 anos de idade e tem progressão lenta; sua principal característica é a ocorrência de manifestações pulmonares, como lesões nos bronquíolos, no tecido conjuntivo peribronquiolar e processos fibróticos, mas pode ocorrer disseminação para pele e mucosas (MORAIS, 2018).

A PCM em tecido tegumentar desencadeia reações inflamatórias exsudativas com predominâncias de neutrófilos. Em seguida, os macrófagos invadem os tecidos e podem se dispor em nódulos frouxos e células gigantes multinucleadas. Devido à exposição antigênica prolongada, os macrófagos também se diferenciam em células epitelioides que, em conjunto com as células gigantes multinucleadas, formam os granulomas contendo a proliferação do fungo. Em PCM crônica, é comum observar fibrose circundando os granulomas ou áreas de necrose gerando cicatrizes (FORTES *et al.*, 2011).

Grande parte das análises de biópsia apresentam células antígeno leucocitário humano (HLA-DR+), retratadas pelos macrófagos e células epitelioides envoltas por células T em maioria CD4+, sendo ativadas pelas citocinas sintetizadas a partir dos T-helper [Th] tipo 1. Estes estudos e achados afirmam a hipótese do desenvolvimento dos granulomas se dar pela ação do linfócito T junto às células HLA-DR+ (FORTES *et al.*, 2011).

Nas fases em que a doença não se apresenta de forma agravada, como na fase crônica unifocal ou multifocal, existe uma baixa de Th-1 e, devido a isto, a formação de granulomas não é efetiva, permitindo que o fungo possa se disseminar. Para conter este agravamento, o sistema imunológico inicia a formação do processo inflamatório a partir da síntese de citocinas geradas pelos Th-17 e Th-22 ativando macrófagos, tendo grande importância pois estes mediadores inflamatórios contribuem ativamente na formação de granulomas.

Pacientes com a doença mais desenvolvida, como a fase crônica disseminada grave, apresentam mais respostas dos Th-2 e Th-9, gerando uma alta concentração de anticorpos devido à ativação de linfócitos B, às baixas de Th-1 e aos granulomas gerados pelas suas ativações (CASTRO *et al.*, 2013).

Imunopatogenia

O desenvolvimento da PCM depende de vários fatores, como a variação antigênica do fungo e a capacidade do hospedeiro desenvolver resposta imune. O fungo cria antígenos metabólicos que interagem com o sistema imune do hospedeiro, o que gera uma resposta multifatorial complexa (BENARD, 2008).

O fungo apresenta uma completa rede antigênica, e seus epítomos influenciam na virulência, na parede do fungo existe sua principal componente antigênica, uma glicoproteína 43 KDa (gp43), esta é um antígeno imunodominante que facilita ao fungo evadir dos mecanismos de defesa do organismo. Essa glicoproteína tem efeito proteolítico sobre o colágeno, caseína e elastina, o que ajuda o fungo a permanecer nos tecidos (QUEIROZ JÚNIOR *et al.*, 2014).

As respostas imunes (inflamação e atividade fungicida) são desenvolvidas a partir dos estímulos do fungo e de citocinas vindas das interações com macrófagos. A ação citotóxica das

células *natural killers* se vê diminuída enquanto a PCM está em vigor, devido a distúrbios imunológicos indicando a baixa imunidade celular (CALVI *et al.*, 2003).

A fagocitose acontece devido à interação das moléculas de superfície celular do fungo com as das células fagocitárias. Os receptores de destaque para a ação fagocitária são os *toll-like receptors* (TLRs) e os receptores de lecitina tipo C-like (CLR) que são proteínas transmembranares. Os TLRs são capazes de reconhecer as porções moleculares associadas a patógenos (PAMPs) e, então, liberar sinais para induzir a resposta imune inata e a produção de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias que regulam a resposta imune adaptativa. Apesar da ação benéfica do TLRs, o fungo, enquanto levedura, é capaz de invadir os macrófagos através de receptores TLR2 e TLR4, evadindo do sistema imune (CALICH *et al.*, 2008).

A resposta imune celular efetiva associada ao padrão de resposta T helper tipo 1 (Th1) é caracterizada pela mediação da síntese de interleucina 2 (IL-2), interleucina 12 (IL-12) e principalmente do INF- γ , que promovem a ativação de macrófagos e linfócitos T auxiliares (T CD4+) e T citotóxicos (T CD8+), além de auxiliar na ativação do processo de ativação do estradiol, resultando na formação de granulomas bem definidos, mantendo a infecção de forma localizada (PARISE-FORTES *et al.*, 2006).

A capacidade patogênica do fungo da paracoccidiodomicose depende, em grande parte, de sua interação imunológica com o organismo do hospedeiro. Esta interação acontece, em geral, devido a estruturas do fungo e ao sistema imune do hospedeiro. Nas mulheres, devido ao nível sérico elevado de estradiol, ocorre a inibição da dimorfização dos micélios ou conídios em leveduras, que é a forma em que o fungo se torna patogênico.

Além dessas defesas, as mulheres apresentam mais efetividade na ativação das células Th1 do sistema imune inato pela paracoccidiodina, essa sendo este um antígeno do *Paracoccidioides brasiliensis*, que pode ser observado a partir de um estudo feito com ratos machos e fêmeas (SHANKAR *et al.*, 2011).

A utilização de modelos humanos e animais demonstrou que os hormônios podem influenciar na resposta imune e na progressão de certas doenças infecciosas tropicais, como amebíase, PCM e leishmaniose (BERNIN & LOTTER, 2013).

Quanto aos homens, foi observado, em análise de qPCR (reação em cadeia da polimerase) quantitativo e de mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) em pacientes contendo o *Paracoccidioides brasiliensis*, que a carga fúngica nas células pulmonares e hepáticos nos machos era muito maior que nas fêmeas (CASTRO *et al.*, 2020).

Bloqueio da dimorfização fúngica

Através dos estudos revisados, observa-se que houve o bloqueio da metamorfose do fungo devido a alguns hormônios, ou seja, não houve a agressão do fungo ao hospedeiro, mesmo quando portador do fungo no organismo.

O *Paracoccidioides brasiliensis* possui receptores de estrógenos em sua parede celular, que bloqueiam a capacidade dos conídios e micélios de se transformar em levedura infectante.

Por conta disto, as mulheres adultas pré-menopausa, que possuem maior quantidade de estrogênio, não desenvolvem a forma patológica da PCM (ARISTIZÁBAL *et al.*, 2002).

Este bloqueio ocorre pela presença da proteína membranar *estradiol binding protein*, que demonstra afinidade com o 17- β estradiol, quando este hormônio se liga ao fungo através desta proteína em sua forma micelar ocorre a inibição da termodimorfização, ou seja, impede

o fungo de assumir sua forma leveduriforme e, desta forma, de se tornar patogênico. Esta ligação entre hormônio sérico e proteína fúngica não destrói o fungo, apenas o incapacita de se tornar patogênico. Uma vez que o fungo se torna levedura, o estradiol não é capaz de impedir o crescimento, proliferação ou induzir a levedura a se tornar micélio novamente (MORAIS, 2018).

O hormônio 17- β estradiol atua diretamente na modulação da expressão gênica que irá regular o dimorfismo do *Paracoccidioides brasiliensis*. Assim como a progesterona, o estradiol é um hormônio constituído por moléculas hidrofóbicas, que são capazes de se ligarem a proteínas e receptores intracelulares e de membrana. Este mecanismo de ação é possível devido à absorção do hormônio estradiol pelas células-alvo e pelas interações que se seguem em seu citoplasma. Estas interações desencadeiam a formação de complexos junto aos receptores do estradiol que são transportados para o núcleo celular estimulando a produção de proteínas (AGHA-HOSSEINI *et al.*, 2005).

O estradiol, quando ativado pelo interferon gama (INF- γ) ou pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), libera peróxido de hidrogênio e óxido nítrico, que desempenham função protetora, inibindo a transformação do conídio para levedura. Desta forma, tanto o INF- γ como o TNF- α conferem resistência através da formação de um granuloma e da produção de óxido nítrico (BORGES-WALMSLEY *et al.*, 2002).

CONCLUSÃO

A paracoccidioidomicose é uma doença complexa e desafiadora que demanda atenção contínua da comunidade médica e científica.

Compreender suas causas, sintomas e mecanismos de ação é fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

A pesquisa contínua e o melhor conhecimento de sua imunopatogenia são essenciais para enfrentar os desafios persistentes dessa doença sistêmica. Por se tratar de uma doença ocupacional cuja taxa de agravamento aumenta devido ao tabagismo e etilismo, a conscientização pública e a educação sobre medidas preventivas são cruciais para reduzir a incidência e minimizar o impacto dessa doença debilitante.

Concluimos que os fatores imunológicos e hormonais influenciam diretamente no comportamento do fungo diante do organismo de seu hospedeiro, tendo os mecanismos de defesa sistêmica como sua principal frente ao ataque e proliferação do fungo. Como um dos fatores de defesa do organismo é a ativação dos linfócitos T-Helpers juntamente às citocinas e macrófagos, cria-se uma frente de defesa em forma de granulomas bloqueando a proliferação fúngica.

Por fim, a suscetibilidade feminina ao fungo é, em grande parte, menor que a masculina, devido às ações do sistema imune feminino que trabalham com maior efetividade, além do fator hormonal pelas altas taxas de estradiol, fazendo com que as mulheres mantenham seu próprio mecanismo de defesa, inibindo a transformação do fungo para sua forma patogênica.

A vida é feita de constantes mudanças e descobertas. O funcionamento do corpo humano e da vida microscópica é um mundo grande e complexo e pouco estudado. Sempre há muito o que ser estudado e sugerimos que esse estudo seja fonte para novas descobertas e inspiração para desvendar ainda mais assuntos relacionados à temática abordada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGHA-HOSSEINI, F. *et al.* Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptor expression in gingival lesions [dissertação]. Iran: Tehran University Of Medical Science, 2006.
- ANDRADE, M.M. Introdução à metodologia do trabalho científico: elaboração de trabalhos na graduação. 10. ed. São Paulo: Atlas, 2010.
- ARISTIZÁBAL, B.H. *et al.* Experimental Paracoccidioides brasiliensis infection in mice: influence of the hormonal status of the host on tissue responses [monografia]. Stanford: Stanford University Medical School, 2001.
- BENARD, G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis [monografia]. Cerqueira César: Universidade de São Paulo, 2008.
- BERNIN, H. & LOTTER, H. Sex bias in the outcome of human tropical infectious diseases: influence of steroid hormones [monografia]. Hamburgo: Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical, 2012.
- BORGES-WALMSLEY M.I. *et al.* The pathobiology of Paracoccidioides brasiliensis. Trends in Microbiology, v. 10, p. 80, 2002. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02292-2.
- CAIXETA, C.A. Expressão imuno-histoquímica do estrógeno e da progesterona em lesões bucais da paracoccidioidomicose [dissertação]. Alfenas: Universidade Federal de Alfenas, 2017.
- CALICH, V.L.G. *et al.* Toll-like receptors and fungal infections: the role of tlr2, tlr4 and myd88 in paracoccidioidomycosis [monografia]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2007.
- CALVI, S.A. *et al.* Effect of cytokines on the in vitro fungicidal activity of monocytes from paracoccidioidomycosis patients [monografia]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2002.
- CASARIN, H.C.S. & CASARIN, S.J. Pesquisa científica: da teoria à prática. Curitiba: Intersaberes, 2012.
- CASTRO, E.R. *et al.* Os mecanismos de inibição feminino contra a infecção pelo Paracoccidioides brasiliensis: revisão de literatura [monografia]. Várzea Grande: Centro Universitário de Várzea Grande, 2019.
- CASTRO, L.F. *et al.* Characterization of the immune response in human paracoccidioidomycosis [monografia]. Campinas: Universidade de Campinas, 2013.
- FORTES, M.R.P. *et al.* Immunology of paracoccidioidomycosis [tese]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista, 2011.
- MARQUES, S.A. *et al.* Paracoccidioidomycose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2007.
- MENDES-GIANNINI, M.J.S. *et al.* Interactions of Paracoccidioides brasiliensis with host cells: recent advances [monografia]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista, 2008.
- MORAIS, C.O.B. Expressão heteróloga e caracterização funcional da proteína Atx1 em Paracoccidioides spp. [dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2018.
- PARISE-FORTES, M.R. *et al.* Cytokines released from blood monocytes and expressed in mucocutaneous lesions of patients with paracoccidioidomycosis evaluated before and during trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. British Journal of Dermatology, v. 154, p. 643, 2006. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07161.x.
- PRODANOV, C.C. & FREITAS, E.C. Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013.
- QUEIROZ JÚNIOR, L.P. *et al.* Perfis sorológicos e antigênicos de isolados clínicos de Paracoccidioides spp. do Centro-Oeste do Brasil [monografia]. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso, 2014.
- RICCI, C.D. *et al.* Paracoccidioidomycose: forma crônica cutânea [tese]. Sorocaba: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 2016.
- SHANKAR, J. *et al.* Hormones and the resistance of women to Paracoccidioidomycosis [monografia]. Santa Clara Valley: Clara Valley Medical Center, 2011.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 12

PATOGÊNESE DA INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI*: MECANISMOS IMUNITÁRIOS NA PROGRESSÃO DA DOENÇA

EDUARDO DAVID SOARES DA SILVA¹
ANA LUISA SOARES CHIARETTI²
ARIEL GOMES³
JULIANA DA TRINDADE GRANATO³

1. Discente - Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Juiz de Fora, MG, Brasil.

2. Discente - Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA.

3. Docente - Faculdade de Medicina do Instituto de Educação Médica - IDOMED - Angra dos Reis-RJ.

Palavras-chave

Trypanosoma cruzi; Imunopatogenia; Resposta Imune.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.12

**EDITORIA
P PASTEUR**

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma enfermidade crônica debilitante e incapacitante, e é atualmente considerada uma endemia das Américas do Sul e Central devido a elevados índices de infecção (NAGAJYOTHI *et al.*, 2012). Descoberta por Carlos Chagas em 1909, sua identificação marcou um feito inédito na história da ciência ao descrever, de forma pioneira, o agente etiológico (*Trypanosoma cruzi*), o inseto vetor (barbeiro) e o ciclo biológico do parasito em um único estudo (CHAGAS, 1909). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a DC é uma doença tropical negligenciada, sendo uma patologia de alta relevância na área da saúde pública no Brasil e em outros países latino-americanos (WHO, 2025).

O *T. cruzi* é um protozoário flagelado e parasita intracelular obrigatório, com afinidade por células do sistema fagocítico mononuclear e por células dos tecidos musculares, especialmente o miocárdio. Seu ciclo de vida envolve dois hospedeiros: o vertebrado, geralmente mamíferos, incluindo humanos, e o invertebrado, o inseto vetor da subfamília Triatominae. O parasito apresenta morfologia diversa, epimastigotas, tripomastigotas e amastigotas, as quais dependem da localização e do hospedeiro onde se encontra. As vias de infecção são essenciais para entender a dinâmica da doença, sua transmissão e persistência (CUCUNUBÁ *et al.*, 2024; FERNANDES & ANDREWS, 2012).

A transmissão da DC ao hospedeiro humano pode ocorrer por diferentes vias, sendo elas vetorial, oral, congênita, transfusional e acidental. Tradicionalmente, a via vetorial, que ocorre por meio das fezes de triatomíneos infectados, foi considerada a principal forma de transmissão. No entanto, no Brasil, especialmente nas últimas décadas, a transmissão oral tem se destacado, sendo associada ao consumo de alimentos

contaminados, como sucos, cana-de-açúcar e açaí, que favorecem a infecção (CUCUNUBÁ *et al.*, 2024; FERNANDES & ANDREWS, 2012).

A infecção pelo *T. cruzi* evolui, na maioria das vezes, em formas clínicas bem distintas: a fase aguda, caracterizada por parasitemia intensa e resposta aguda, e uma fase crônica, que pode permanecer assintomática (forma indeterminada), ou evoluir para a forma cardíaca, digestiva ou ambas (ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2018; FUENTES-VICENTE *et al.*, 2023). A progressão da infecção é dependente de fatores relacionados ao parasito bem como daqueles relacionados ao hospedeiro (ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2018).

É importante destacar que a interação entre *T. cruzi* e o sistema imune do hospedeiro humano ocorre em função de duas formas parasitárias: a tripomastigota sanguínea, que é extracelular e flagelada, presente no sangue do hospedeiro e envolvida na infecção inicial e invasão de tecidos; e a amastigota intracelular, que é a forma com capacidade de multiplicação em diferentes tipos celulares. Sendo assim, o sistema imunológico deve atuar contra ambas as formas parasitárias para controlar a infecção (MACALUSO *et al.*, 2023; PINAZO *et al.*, 2015).

A resposta imune ao *T. cruzi* é complexa, envolvendo mecanismos tanto da imunidade inata quanto da adaptativa. Esta resposta controla a infecção, mas também causa danos inflamatórios crônicos aos tecidos. Os mecanismos de respostas contribuem tanto para resistência ao parasitismo, quanto para patologia crônica (MACALUSO *et al.*, 2023; SILVESTRI *et al.*, 2024).

O objetivo deste capítulo é revisar aspectos importantes da imunologia e patogenia da infecção por *T. cruzi* e analisa a doença de Chagas com base em dados das últimas décadas. Inicia

com a descoberta histórica de Carlos Chagas e examina a biologia do *Trypanosoma cruzi* e sua interação com o hospedeiro, incluindo mecanismos de infecção, diferenciação e disseminação do parasita.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed e SciELO. Como estratégia de busca empregamos os seguintes descritores em inglês: “*Chagas disease*”, “*Trypanosoma cruzi*”, “*immune response*”, “*immunopathogenesis*”, “*cytokines in Chagas disease*”, “*Doença de Chagas*”, “*Resposta imune na infecção por T. Cruzi*”. A pesquisa contemplou artigos publicados até 2024, exclusivamente em inglês e português.

Como critérios de inclusão, selecionamos artigos originais, revisões, e estudos experimentais que abordassem aspectos relacionados à resposta imune inata e adaptativa, mecanismos de evasão imunológica do parasito, progressão clínica da doença, imunopatogenia, ou relação parasito e hospedeiro. Artigos duplicados, publicações disponíveis apenas na forma de resumo, estudos que não abordassem diretamente os objetivos da revisão e trabalhos fora dos critérios previamente definidos foram excluídos.

Após a seleção inicial, os artigos foram submetidos a uma leitura crítica e detalhada. As informações relevantes foram extraídas, organizadas e analisadas com base em categorias temáticas previamente estabelecidas, proporcionando uma apresentação descritiva e interpretativa dos dados. Os principais eixos temáticos considerados para a escrita foram: ciclo de vida do parasita, vias de transmissão, manifestações

clínicas, respostas imunológicas (inata e adaptativa) e mecanismos de patogênese, com ênfase na cardiomiopatia chagásica crônica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A descoberta de Carlos Chagas e o ciclo de vida do *Trypanosoma Cruzi*

No início do século XX, Carlos Chagas realizou uma das mais notáveis descobertas da medicina tropical ao identificar o inseto vetor, o protozoário e seu ciclo de vida (CHAGAS, 1909). Essa tríplice descoberta revolucionou o entendimento das doenças parasitárias e marcou a ciência brasileira.

O *T. cruzi* é um protozoário flagelado, pertencente à ordem *Kinetoplastida*, e parasita intracelular obrigatório. Ele infecta diversas células, com preferência por células do sistema fagocítico mononuclear e musculares, especialmente do coração.

O ciclo de vida do *T. cruzi* envolve um hospedeiro intermediário, o inseto vetor, e um definitivo, os mamíferos (CHAGAS, 1909; NAGAJYOTHI *et al.*, 2012). Ele apresenta duas formas infectivas (tripomastigotas) e duas reprodutivas (epimastigotas e amastigotas). Os tripomastigotas metacíclicos são eliminados nas fezes do barbeiro durante a picada e penetram no organismo hospedeiro, onde invadem células e se diferenciam em amastigotas. Essas se multiplicam e, ao romperem a célula hospedeira, liberam tripomastigotas sanguíneos, que se disseminam e perpetuam a infecção. A transmissão ocorre quando o inseto vetor ingere tripomastigotas sanguíneos ao se alimentar. No seu intestino, os parasitas transformam-se em epimastigotas, que se multiplicam e diferenciam-se em tripomastigotas metacíclicos infectantes, reiniciando o ciclo ao serem eliminados junto às fezes do inseto (BURLEIGH & ANDREWS, 1995; SOUSA *et al.*, 2024).

Assim, a descoberta de Chagas não apenas revelou um novo agente infeccioso, mas elucidou seus mecanismos de transmissão e replicação, estabelecendo as bases para o estudo da doença de Chagas e sua prevenção.

Epidemiologia, transmissão e manifestações clínicas

Classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença tropical negligenciada, a DC afeta majoritariamente países em desenvolvimento. Atualmente, é endêmica em 21 países da América Latina, e estima-se que entre 6 e 7 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo, tendo uma incidência de cerca 12.500 novos casos por ano e que 28 milhões de pessoas vivam em áreas de risco e transmissão. Dentre esses países, a Argentina apresenta o maior número de casos, seguida pelo Brasil e México (WHO, 2025).

A despeito dos esforços de vários países latino-americanos, inclusive o Brasil, para erradicar o inseto vetor do ambiente doméstico, a existência de um complexo ciclo silvícola e a ausência de um amplo sistema de vigilância contínua, que seja efetivo para a detecção e para o controle da infecção, elevam a possibilidade do ressurgimento de surtos da doença. Porém, o risco de transmissão foi reduzido pela introdução de medidas de controle dos vetores e legislações que estabelecem exames mais rigorosos para as transfusões sanguíneas na América Latina (WHO, 2010).

A transmissão da doença

A principal via de transmissão da doença ao hospedeiro mamífero acontece, após o repasto sanguíneo do inseto vetor. Este libera as formas tripomastigotas metacíclicas na urina ou fezes, as quais são carregadas até a área lesionada da pele ou às mucosas (CHAGAS, 1909; DIAS &

COURA, 2000; SOUSA *et al.*, 2024). O parasita então, após invadir células do hospedeiro, passa a proliferar ativamente no interior destas, principalmente nos macrófagos, iniciando o processo de infecção (HOCHBERG & MONTGOMERY, 2023; REED *et al.*, 1977).

A transmissão por via oral (VO) pode ocorrer através da ingestão dos insetos vetores contaminados com *T. cruzi* por mamíferos suscetíveis em seu ciclo enzoótico (DIAS, 2006). A contaminação VO pelo homem ocorre de forma esporádica e circunstancial, através da ingestão de alimentos contaminados com as formas epimastigotas e tripomastigotas do parasita (PINTO *et al.*, 2008).

A infecção também pode ocorrer por outras vias, como através da amamentação e transfusão sanguínea (BERN, 2015; MONCAYO *et al.*, 2006), pela transmissão congênita, por acidente em laboratórios, pelo transplante de órgãos e por contato sexual, sendo essas vias igualmente importantes, embora menos frequentes (SILVESTRINI *et al.*, 2024).

Fases clínicas da doença

A DC apresenta duas fases distintas: a fase aguda é geralmente assintomática, porém, alguns pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos, como febre, cefaleia e mal-estar, e se caracteriza pela parasitemia que ocorre em cerca de uma a duas semanas após infecção; a fase crônica tem início logo após o declínio da parasitemia, tornando-se inaparente, com uma ausência inicial de sintomas (CUCUNUBÁ *et al.*, 2024; SOUSA *et al.*, 2024).

Fase aguda

Na fase aguda da doença é possível realizar o diagnóstico com mais facilidade devido à associação dos sintomas clínicos com a exposição de pessoas vivendo em áreas endêmicas (BUS-

TAMANTE *et al.*, 2007). Também vale ressaltar que existem sintomas claros de infecção pelo *T. cruzi*, como a inflamação no local da picada do inseto (chagoma) ou edema periorbital, que se desenvolve após infecção conjuntival (sinal de Romaña) (BONNEY *et al.*, 2019). Ainda na fase aguda da infecção, ocorre uma invasão ativa dos parasitas e o ciclo de replicação intracelular ocorre em uma variedade de tecidos hospedeiros (NAGAJYOTHI *et al.*, 2012). Assim, as características desta fase são as respostas inflamatórias e a presença de parasitas circulante no sangue e, à medida que a resposta imune adaptativa do hospedeiro se desenvolve, o número de parasitas na corrente sanguínea diminui (ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2018). No entanto, a maioria dos indivíduos infectados permanecem na forma assintomática da doença (PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018).

A resposta imunitária do hospedeiro contra o *T. cruzi* na fase aguda é eficaz em indivíduos imunocompetentes e em decorrência dessa resposta, a parasitemia torna-se subclínica (CARDOSO *et al.*, 2016). Com isso, a atuação da resposta imunitária do hospedeiro contra o parasita reduz a parasitemia e as cargas parasitárias existentes, porém, isto não é suficiente para a eliminação total do parasita do organismo (NAGAJYOTHI *et al.*, 2012).

Fase crônica

Após a resolução parcial da infecção pelo sistema imune do hospedeiro, há a queda da parasitemia e o indivíduo entra na fase indeterminada da doença, a qual pode perdurar por toda a vida do indivíduo sem desenvolver qualquer sintoma clínico, porém, com sorologia positiva para o *T. cruzi* (PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018). Entretanto, aproximadamente 30% dos indivíduos infectados progridem, eventualmente, para a fase crônica (clínica) da

DC. As complicações nesta fase podem atingir o sistema digestório, nervoso e cardíaco, cada qual com as suas peculiaridades (MACALUSO *et al.*, 2023; PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018).

Em relação à forma digestiva da doença, o *T. cruzi* pode causar danos na inervação entérica excitatória ou inibitória, resultando em defeitos no sistema nervoso entérico, o que leva ao desenvolvimento do megaesôfago ou megacólon (PINAZO, 2015).

Há também, a complicação no sistema nervoso central (SNC) devido à infecção pelo *T. cruzi* (BONNEY *et al.*, 2019). Nos últimos anos, tem-se percebido uma correlação entre o aumento do número de casos positivos para DC, por meio da via oral, juntamente com os sintomas clínicos no SNC (USECHE *et al.*, 2022). Pacientes infectados por via oral são, em sua maioria, altamente sintomáticos, apresentando febre de longa duração, cefaleia, meningoencefalite, distúrbios musculares e entre outras complicações (SANTOS *et al.*, 2017). Diferentes tipos de células cerebrais podem ser infectados pelo *T. cruzi*, incluindo neurônios, astrócitos e micróglia. Além disso, diversas regiões do SNC podem ser afetadas, como plexo coroide, hipocampo, meninges e entre outras unidades neurovasculares (USECHE *et al.*, 2022).

Por fim, a forma mais frequente e de maior impacto social é a forma cardíaca da doença, pois prejudica a qualidade de vida do indivíduo ao passo que o incapacita de realizar suas tarefas diárias, como trabalho e esporte. Ao mesmo tempo, esta forma da DC também traz sérios problemas de saúde pública, pois gera maior despesa do sistema único de saúde e diminui a capacidade produtiva do indivíduo infectado (BONNEY *et al.*, 2019). Neste caso, o *T. cruzi* atinge o músculo cardíaco infectando diferentes tipos celulares, como os cardiomiócitos, os fibroblastos cardíacos e as células endoteliais,

ativando então, o sistema imune para o controle parasitário (CUNHA-NETO & CHEVILLARD, 2014). Com o passar do tempo, as alterações inflamatórias de desenvolvimento lento e a cicatrização do miocárdio levam às alterações na morfologia cardíaca, acarretando disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e arritmias, quadro esse caracterizado como cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) (PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018).

Durante a fase crônica, perdura uma intensa resposta imunitária, a qual pode ser detectada pelo envolvimento da resposta celular Th1 para o controle da doença, com a presença de linfócitos T CD4⁺ e linfócitos T CD8⁺ produtores de IFN- γ . Esta resposta imunitária mantém o crescimento dos parasitas sob controle, embora tratamentos imunossupressivos ou a infecção pelo HIV levem à reativação da infecção (MACALUSO *et al.*, 2023). No entanto, o *T. cruzi* não é completamente eliminado pelo hospedeiro e acredita-se que a persistência do parasita nos órgãos seja a principal causa da patologia chagásica (CARDOSO *et al.*, 2016).

Resposta imune à infecção pelo *T. cruzi*

A infecção pelo *T. cruzi*, assim como ocorre com outros microrganismos patogênicos intracelulares, ativa diferentes compartimentos do sistema imune, levando ao aparecimento de respostas humorais e celulares específicas contra o parasita (MACALUSO *et al.*, 2023). Esta atividade imunológica permanente provoca lesões nos tecidos afetados, o que pode evoluir para alterações funcionais musculares e nervosas, uma característica da DC (PINAZO, 2015). Com isso, entende-se que células e mecanismos efetores do sistema imune são responsáveis não só pelo controle da multiplicação do parasita nos tecidos, mas também pelas lesões locais resultantes da atividade antiparasitária.

Os macrófagos e as células dendríticas estão entre as células da imunidade inata mais estudadas como as principais efetoras e indutoras da resposta imunitária contra o *T. cruzi*. Células não hematopoiéticas, em particular miócitos e adipócitos, são prováveis alvos para a replicação *in vivo* do parasita, particularmente após a fase inicial da infecção. Os macrófagos liberam grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (ROS), como peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e superóxido (O₂⁻), além de óxido nítrico (NO) (CARDOSO *et al.*, 2016). Além disso, a óxido nítrico sintase induzida (iNOS), é induzida em vários outros tipos celulares como, células NK, células dendríticas, neutrófilos, células endoteliais, miócitos e fibroblastos após a exposição aos antígenos do *T. cruzi* (MACALUSO *et al.*, 2023).

Em infecções experimentais, foi identificado que a participação dos interferons do tipo I (IFN-I) α e β na indução da síntese de NO durante as fases precoces de infecção pelo *T. cruzi* acarretam um melhor controle da parasitemia e a resistência à doença. Adicionalmente, anticorpos bloqueadores anti-IFN $\alpha\beta$ inibem a produção de NO por macrófagos peritoneais de camundongos infectados por *T. cruzi*. Camundongos resistentes C57BL/6 produzem 10 vezes mais IFN-I em relação à linhagem suscetível BALB/c, confirmando a importância deste mecanismo da imunidade inata no controle da infecção (COSTA *et al.*, 2006).

A IL-12 é uma importante citocina que estimula as células NK a produzirem IFN- γ , uma citocina com funções pleiotrópicas que induz, inclusive, funções microbidas em macrófagos (MACALUSO *et al.*, 2023). O IFN- γ apresenta efeitos protetores *in vivo*, potencializando a ação microbida de macrófagos a fim de matar os parasitas e conferindo proteção contra a morte de camundongos infectados na fase aguda (FUENTES-VICENTE *et al.*, 2023).

Além disso, as células NK também demonstraram serem efetivas no controle da infecção pelo *T. cruzi* (PINAZO *et al.*, 2015). Experimentos *in vivo* de depleção da subpopulação de células NK demonstraram uma grande redução na produção de IFN- γ e aumento na parasitemia e na mortalidade de camundongos C57BL/6 (CARDILLO *et al.*, 1996). Além de atuar sobre as células NK, a IL-12, promove uma interação entre a imunidade inata e a adquirida por induzir a diferenciação de linfócitos T auxiliares CD4⁺ em células com perfil Th1 produtoras de IFN- γ . Estudos utilizando animais deficientes em IL-12 (IL-12^{-/-}) confirmaram a importância desta citocina na resistência à infecção experimental por *T. cruzi* (MÜLLER *et al.*, 2001).

O controle da infecção com *T. cruzi* pelo hospedeiro requer ações de mecanismos da imunidade inata e da imunidade adquirida, incluindo uma resposta humoral potente, além da ativação de células TCD4⁺, principalmente Th1 e TCD8⁺, e da produção de citocinas, como IFN- γ , IL-10, TNF- α e IL-12 (MACALUSO *et al.*, 2023). De fato, camundongos deficientes em linfócitos T CD8⁺ exibem níveis elevados de carga parasitária nos tecidos, assim como altos níveis de mortalidade (MACALUSO *et al.*, 2023; PINAZO *et al.*, 2015), sugerindo um importante papel desta célula frente à infecção do hospedeiro pelo parasita.

A ativação de linfócitos T CD8⁺ específicos para epítomos do parasita e restritos ao MHC de classe I também é crítica para a sobrevivência do hospedeiro após a infecção, mesmo quando pequenas doses de parasitas são empregadas para se iniciar a infecção. Os linfócitos T CD8⁺ podem exercer sua função efetora por pelo menos dois mecanismos centrais, como pela produção de IFN- γ e através de sua atividade citotóxica direta que leva à morte das células-alvo infectadas com o parasita (TARLETON, 2015).

As células Th17 exercem um papel significativo, porém ambíguo, na resposta imune à infecção pelo parasita, desafiando a visão tradicional de que as células Th1 são as principais responsáveis pela defesa contra esse patógeno intracelular. Estudos recentes sugerem que as células Th17 são essenciais na regulação da patogênese da doença de Chagas, com foco particular na secreção de IL-17A. Essa citocina desempenha um papel importante na modulação da resposta Th1, reduzindo a expressão de T-bet e a produção de citocinas inflamatórias, como IL-12, IFN- γ e TNF- α , que são típicas da defesa contra patógenos intracelulares (MACALUSO *et al.*, 2023). Este efeito negativo sobre a resposta Th1 pode ser crucial para evitar uma resposta imune excessiva que poderia danificar os tecidos do hospedeiro.

Porém, a IL-17A regula a expressão de quimiocinas que promovem o recrutamento de células inflamatórias para o coração, local onde ocorre a maior parte da patologia na infecção por *T. cruzi*. Embora esse recrutamento seja necessário para a defesa contra o patógeno, ele também pode contribuir para a exacerbada inflamação que caracteriza a cardiomiopatia chagásica, uma complicação grave da doença (GUEDES *et al.*, 2010).

A neutralização de IL-17A durante a infecção experimental por *T. cruzi* tem mostrado efeitos adversos, aumentando a inflamação cardíaca e a mortalidade, o que indica que essa citocina exerce um papel regulador essencial na infecção. Ao contrário de outras condições inflamatórias autoimunes, onde a IL-17A agrava a inflamação, em *T. cruzi*, ela parece moderar a intensidade da resposta inflamatória (AMEZCUA *et al.*, 2020).

Esses dados ressaltam a importância das células Th17 na infecção por *T. cruzi*, sugerindo que a regulação cuidadosa da IL-17A pode ser uma chave para a modulação da resposta imune

e a prevenção de danos excessivos nos tecidos do hospedeiro.

O papel dos receptores da imunidade inata na infecção pelo *T. cruzi*

O reconhecimento dos PAMPs do *T. cruzi* pelos *toll-like receptors* (TLRs) de macrófagos e células dendríticas do hospedeiro dão início a uma cascata de sinalizações que promovem, além da inflamação, a ativação de respostas imunitárias inatas e adaptativas. A chave central dessa ativação tem início com o reconhecimento TLR-PAMP, na qual ocorre a sinalização para o núcleo celular através da participação de moléculas adaptadoras, com a finalidade de ativar os fatores de transcrição necessários à resposta imunitária, a fim de eliminar os microrganismos patogênicos (CARDOSO *et al.*, 2016)

O envolvimento dos TLRs na resposta imunitária ao *T. cruzi* foi posto em evidência pela demonstração que os camundongos deficientes em Myd88, a principal molécula adaptadora da sinalização da maioria dos TLRs, são altamente susceptíveis à infecção (CARDOSO *et al.*, 2016). Os níveis de parasitemia são mais altos em animais *Myd88*^{-/-}, em comparação com animais WT (C57BL/6). No entanto, os animais *Myd88*^{-/-} conseguem controlar a parasitemia ao mesmo tempo que os animais WT. No que tange a mortalidade, entre os camundongos *Myd88*^{-/-}, esta é acelerada e ocasiona o óbito de 100% dos camundongos, após 18 dias de infecção, tempo no qual 40% dos animais WT ainda se encontram vivos, o que demonstra que os *Myd88*^{-/-} são altamente susceptíveis à infecção pelo parasita. (CAMPOS *et al.*, 2004).

Os receptores da família *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein* (NOD)-like receptors (NLR), também reconhecem os PAMPs (TAKEDA & AKIRA 2004;

CREAGH & O'NEILL, 2006). Eles são necessários para a resistência do hospedeiro à infecção pelo *T. cruzi*. Em modelos experimentais, camundongos *NOD1*^{-/-} são altamente susceptíveis à infecção pelo *T. cruzi*, *in vivo*, independente da produção de citocinas no soro. No tecido cardíaco, foram encontradas altas taxas de ninhinhos de amastigotas, quando comparados a camundongos WT e *NOD2*^{-/-}. Portanto, a resposta frente à infecção *in vivo* é dependente de *NOD1* e não de *NOD2*. Além disso, macrófagos derivados da medula óssea (BMMs) de camundongos *NOD1*^{-/-} e *NOD2*^{-/-} produziram menos NO quando comparados a BMMs dos animais WT, e foram ligeiramente prejudicados na produção de IL-12 e TNF- α , o que indica que a resposta frente à infecção *in vitro* é dependente de *NOD1* e *NOD2* (SILVA *et al.*, 2010).

Além de *NOD1* e *NOD2*, outro componente da família NLR é o NLRP3, um dos principais ativadores do inflamassoma, um complexo intracelular multiproteico e enzimático com função proteolítica, do qual participa a proteína adaptadora ASC e a enzima caspase-1. A principal função do inflamassoma é o processamento das formas imaturas pró-IL-1 β e pró-IL-18 em suas formas ativas e funcionais (GONÇALVES *et al.*, 2013).

Diferentes tipos de inflamassomas estão envolvidos na ativação da resposta imunitária inata durante a infecção pelo *T. cruzi*, os quais demonstraram uma resistência contra este parasita, pois moléculas de *T. cruzi* induzem a ativação da caspase-1 e a secreção de IL-1 β em macrófagos, e este processo é totalmente dependente da proteína ASC e parcialmente dependente de NLRP3 (GONÇALVES *et al.*, 2013).

Cardiomiopatia chagásica crônica

Desde o momento da infecção até o desenvolvimento da doença é possível observar três

fases características. A fase 1 é caracterizada pela injúria cardíaca e indução do sistema imunitário inato, ativando os receptores TLRs e o inflamassoma, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL-1 β e de maior expressão de TLR2 e TLR4 em células imunitárias inatas como mastócitos e macrófagos (CARDOSO *et al.*, 2016). Em humanos, a sinalização de TLR2 e TLR4 pode ser induzida por proteínas do miocárdio e peptídeos derivados destas, como a miosina cardíaca. Na fase 2, há o desenvolvimento de um quadro de miocardite aguda e envolvimento de componentes das respostas imunitária inata e adquirida. O balanço da resposta imunitária desenvolvida pelo hospedeiro nessa fase é o maior determinante da progressão da doença. Logo, na fase 3, ocorre a resolução nos indivíduos resistentes e progressão para cardiomiopatia crônica em indivíduos suscetíveis (ELAMM *et al.*, 2012).

As alterações nessas fases estão invariavelmente associadas à intensa infiltração de células que, inicialmente, são compostas por macrófagos e neutrófilos, e depois se tornam mista com a presença de linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e mastócitos (BONNEY *et al.*, 2019). Em decorrência dessa resposta inflamatória, o número de células parasitadas e de tripomastigotas circulantes diminui consideravelmente e, conseqüentemente, a resposta celular inflamatória também diminui. Assim, a resposta imune tem o objetivo de eliminar o maior número possível de patógenos, além de células infectadas pelo mesmo, controlando a infecção. Porém, o dano tecidual poderá ocorrer caso a resposta seja excessiva, a qual poderá levar a disfunção cardíaca (PINAZO *et al.*, 2015). A persistência do patógeno ou da resposta inflamatória poderá provocar o remodelamento cardíaco, com mo-

dificações na estrutura e funcionalidade cardíaca (MACALUSO *et al.*, 2023; PINAZO *et al.*, 2015)

Em alguns casos, se durante o processo infeccioso não ocorrer a modulação da resposta imune, este quadro poderá levar ao desenvolvimento de autoimunidade. Vários exemplos de anticorpos e linfócitos T com reação cruzada entre antígenos do *T. cruzi* e proteínas cardíacas foram descritos nas últimas décadas (CUNHA-NETO *et al.*, 2011). Um segundo mecanismo propõe que a infecção e a necrose dos cardiomiócitos podem levar a liberação de antígenos próprios intracelulares, que apresentam normalmente concentrações extracelulares baixas. A liberação dessas proteínas, agora em grandes quantidades, resulta na ativação de células T autorreativas (PANKUWEIT *et al.*, 2004).

Nos últimos anos, foram descritas algumas citocinas, como o TNF- α , IL-1 β e a IL-17A, que marcam a progressão das cardiomiopatias do quadro agudo até o crônico, devido à indução do remodelamento do tecido cardíaco levando-o a fibrose, hipertrofia nos cardiomiócitos, disfunção contrátil e apoptose. Inicialmente, o infiltrado inflamatório, tanto em pacientes quanto em modelo de experimentação animal, consiste em macrófagos e neutrófilos, mastócitos, células dendríticas e baixos níveis de células T, células B (ELAMM *et al.*, 2012), enquanto a resposta Th17 é ambígua na progressão de um quadro mais severo de miocardite devido a secreção de IL-17A, o IFN- γ parece funcionar, principalmente, como uma molécula efetora no início da miocardite. Deste modo, as células com o perfil Th1 podem ser responsáveis por iniciar um quadro de imunopatologia e este seria sustentado pelas células Th17 (NINDL *et al.*, 2012).

Um estudo de relato de caso, que abordou pacientes chagásicos sorologicamente positivos, identificou alterações no tecido cardíaco

desses pacientes para anticorpos anti-*T. cruzi*. Entre os últimos 5 a 7 anos das vidas dos pacientes, estes desenvolveram um quadro de insuficiência cardíaca progressiva, com aumento global da área cardíaca, bloqueio atrioventricular e de ramo esquerdo e extrassístoles ventriculares. Estes pacientes então faleceram de insuficiência cardíaca irreversível. Quando realizada a histopatologia cardíaca *post mortem* dos indivíduos, identificou-se o diagnóstico de miocardite crônica: com infiltrado mononuclear difuso com áreas de adensamento celular, fibrose, dissociação, fragmentação e hialinização de fibras cardíacas, sugestivo de miocardite chagásica crônica (ALBAJAR *et al.*, 2003).

Megacólon e megaesôfago

Na DC, as manifestações do sistema digestivo, principalmente nas formas de megaesôfago e megacólon, resultam da destruição do sistema nervoso entérico. A denervação parasimpática dos plexos de Auerbach e Meissner compromete a motilidade do trato gastrointestinal, ocasionando alterações anatômicas e funcionais irreversíveis, como dilatação do esôfago e do cólon sigmoide, acompanhadas de doença crônica e degeneração neuronal progressiva (PINAZO *et al.*, 2015).

O megaesôfago chagásico é caracterizado pela ausência de peristaltismo e relaxamento incompleto do esfíncter esofágico inferior (EEI). Esses distúrbios levam à dilatação esofágica e ao acúmulo do bolo alimentar, causando sintomas como disfagia, regurgitação, dor torácica e perda de peso. A disfunção do EEI pode ser avaliada por esofagograma, manometria e endoscopia, e sua gravidade é quantificada pelo escore de Eckardt (DANTAS, 2021).

O megacólon, por sua vez, resulta na dilatação crônica do cólon, frequentemente do segmento sigmoide, e está clinicamente associado à constipação severa, dor abdominal e distensão. Sua fisiopatologia envolve um processo inflamatório sustentado, com infiltração de linfócitos T citotóxicos (TIA-1+), células NK (CD57+) e macrófagos (CD68+), que induzem a destruição neuronal, ganglionite e periganglionite. A perda de inervação muscular é evidente, comprometendo a motilidade colônica (SILVEIRA *et al.*, 2007; DANTAS, 2021). Estudos sugerem que mecanismos imunomediados, incluindo a produção exacerbada de citocinas como TNF- α e IFN- γ , são importantes para a progressão da inflamação e do dano tecidual (DANTAS, 2021).

Tanto no megaesôfago quanto no megacólon, a destruição dos plexos nervosos ocorre de forma progressiva e irreversível. Em ambas as condições, o papel das células gliais entéricas e da resposta imunológica é cada vez mais reconhecido, ainda que as relações entre inflamação, perda neuronal e progressão clínica não estejam totalmente elucidadas (SILVEIRA *et al.*, 2007). Além disso, estudos recentes levantam a possibilidade de que o megacólon chagásico possa estar envolvido em processos neoplásicos devido à estase fecal crônica, embora existam hipóteses de que a denervação local reduz o risco tumoral (DANTAS, 2021).

O tratamento das formas digestivas da doença de Chagas é sintomático, visto que os antiparasitários disponíveis não revertem os danos neurais já instalados. A abordagem terapêutica deve, portanto, buscar o alívio dos sintomas e a manutenção da qualidade de vida dos pacientes (OROZCO *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, D.A. *et al.* Chagas disease: current perspectives on a forgotten disease. *Revista Médica del Hospital General de México*, v. 81, p. 154, 2018. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.09.010.
- BERN, C. Chagas' disease. *New England Journal of Medicine*, v. 373, p. 456, 2015. doi: 10.1056/NEJMra1410150.
- BONNEY, K.M. *et al.* Pathology and pathogenesis of Chagas heart disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 14, p. 421, 2019. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043711.
- BURLEIGH, B.A. & ANDREWS, N.W. The mechanisms of *Trypanosoma cruzi* invasion of mammalian cells. *Annual Review of Microbiology*, v. 49, p. 175, 1995. doi: 10.1146/annurev.mi.49.100195.001135.
- BUSTAMANTE, J.M. *et al.* Reinfections and *Trypanosoma cruzi* strains can determine the prognosis of the chronic chagasic cardiopathy in mice. *Parasitology Research*, v. 100, p. 1407, 2007. doi: 10.1007/s00436-006-0425-3.
- CARDILLO, F. *et al.* Regulation of *Trypanosoma cruzi* infection in mice by gamma interferon and interleukin 10: role of NK cells. *Infection and Immunity*, v. 64, p. 128, 1996. doi: 10.1128/iai.64.1.128-134.1996.
- CARDOSO, M.S. *et al.* Evasion of the immune response by *trypanosoma cruzi* during acute infection. *Frontiers in Immunology*, v. 6, p. 174016, 2016. doi: 10.3389/fimmu.2015.00659.
- CHAGAS, C.R.J. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Rio de Janeiro, [1909.].
- COSTA, V.M.A. *et al.* Type I IFNs stimulate nitric oxide production and resistance to *Trypanosoma cruzi* infection. *The Journal of Immunology*, v. 177, p. 3193, 2006. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3193.
- CUCUNUBÁ, Z.M. *et al.* The epidemiology of Chagas disease in the Americas. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 37, p. 100881, 2024. doi: 10.1016/j.lana.2024.100881.
- CUNHA-NETO, E. & CHEVILLARD, C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. *Mediators of Inflammation*, v. 2014, p. 683230, 2014. doi: 10.1155/2014/683230.
- DIAS, J.C.P. Notes about of *Trypanosoma cruzi* and yours bio-ecology characteristics with agents of the transmission by meals. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 39, p. 370, 2006. doi: 10.1590/S0037-86822006000400010.
- DIAS, J.C.P. & COURA, J.R. Epidemiologia: In: BRENER, Z. & ANDRADE, Z.A. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- FERNANDES, M.C. & ANDREWS, N.W. Host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*: a unique strategy that promotes persistence. *Fems Microbiology Reviews*, v. 36, p. 734, 2012. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00333.x.
- FUENTES-VICENTE, D. *et al.* What do you need to know before studying Chagas disease: a beginner's guide. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 8, p. 360, 2023. doi: 10.3390/tropicalmed8070360.
- HOCHBERG, N.S. & MONTGOMERY, S.P. Chagas disease. *Annals of Internal Medicine*, v. 176, p. ITC17, 2023. doi: 10.7326/AITC202302210,
- MACALUSO, G. *et al.* A review on the immunological response against *Trypanosoma cruzi*. *Pathogens*, v. 12, p. 282, 2023. doi: 10.3390/pathogens12020282.
- MONCAYO, A. & ORTIZ YANINE, M.I. An update on Chagas disease (human American trypanosomiasis). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 100, p. 663, 2006. doi: 10.1179/136485906X112248.
- MÜLLER, U. *et al.* IL-12-independent IFN-gamma production by T cells in experimental Chagas' disease is mediated by IL-18. *Journal of Immunology*, v. 167, p. 3346, 2001. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3346.
- NAGAJYOTHI, F. *et al.* Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. *Cellular Microbiology*, v. 14, p. 634, 2012. doi: 10.1111/j.1462-5822.2012.01764.x.
- PÉREZ-MOLINA, J.A. & MOLINA, I. Chagas disease. *The Lancet*, v. 391, p. 82, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4.
- PINAZO, M.J. Pathogenesis of Chagas disease in humans. *Human Emerging and Re-Emerging Infections*, v. 349, 2015. doi: 10.1002/9781118644843.ch19.
- PINAZO, M.J. *et al.* Challenges and advancements in the development of vaccines and therapies against Chagas disease. *The Lancet Microbe*, v. 5, p. 100972, 2024.

PINTO, A.Y.D.N. *et al.* Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, p. 602, 2008. doi: 10.1590/S0037-86822008000600011.

REED, S.G. *et al.* Suppression of cell-mediated immunity in experimental Chagas' disease. *Zeitschrift fur Parasitenkunde*, v. 52, p. 11, 1977. doi: 10.1007/BF00380553.

SANTOS, D. *et al.* Unraveling Chagas disease transmission through the oral route: gateways to *Trypanosoma cruzi* infection and target tissues. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, e0005507, 2017. doi: 10.1371/journal.pntd.0005507.

SOUSA, A.S. *et al.* Chagas disease. *Seminars Lancet*, v. 403, p. 203, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01787-7.

SILVESTRINI, M.M.A. *et al.* New insights into *Trypanosoma cruzi* genetic diversity, and its influence on parasite biology and clinical outcomes. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1342431, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1342431.

USECHE, Y. *et al.* Central nervous system commitment in Chagas disease. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.975106.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Chagas disease: control and elimination report by the Secretariat. Geneve: WHO, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis). WHO, 2025. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1. Acesso em: 21 mar. 2025.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 13

INFECÇÕES VIRAIS: HEPATITE B

ALICE DOS SANTOS RANGEL SILVA¹
ANA BEATRIZ SUTER GONÇALVES¹
ANA LUIZA KALE TAVARES¹
ANNA BEATRIZ BROETTO DAVARIZ ¹
BERNARDO BORGES MERCIER DIAS¹
GABRIEL REZENDE BORGES¹
ISABELLA MARINS BORGES¹
JOÃO VITOR SILVA FRAGA¹
LAVÍNIA FAVORETTI GOMES¹
LOUISE FAISSAL RAMOS¹
LUCIVAN DE JESUS DOS SANTOS¹
MARÍLIA DOS SANTOS LONGUE¹
MATHEUS PETERLE MODOLO¹
NATAN PIVETTA DA SILVA¹
YASMIN NACIF BARBOSA¹

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória e Membro da Liga Acadêmica de Saúde Gastrointestinal do Espírito Santo.

Palavras-chave
Hepatite B; Infecção Viral; Brasil.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.13

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma infecção viral de alcance global. Dados mostram que cerca de 300 milhões de pessoas no mundo vivem com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB). Na América Latina, estima-se que entre 7 e 12 milhões de indivíduos são infectados pelo vírus (WOLF *et al.*, 2021).

A vacinação contra a hepatite B foi introduzida no Brasil em 1989, inicialmente para recém-nascidos da região do Amazonas e, posteriormente, em 1998, foi incluída no calendário nacional de vacinação para todos os lactentes. Atualmente, a vacina está disponível para toda a população. Graças a essa ampla cobertura vacinal, o país teve sua classificação de endemidade reduzida de moderada para baixa (LIMA *et al.*, 2020). Sua distribuição varia entre diferentes regiões, oscilando de menos de 1% a 8% (ALBUQUERQUE *et al.*, 2024).

O principal marcador de infecção pelo VHB é o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), que sinaliza tanto a fase aguda quanto a crônica. Na forma aguda, aproximadamente 70% dos casos são assintomáticos ou subclínicos, enquanto 30% apresentam forma icterícia, podendo evoluir para quadros mais graves como anorexia, fadiga, mal-estar, náusea, icterícia, urina escura e dor no lado superior direito do abdome. As formas de transmissão mais comuns incluem exposição parenteral ou percutânea, transmissão vertical (de mãe para filho) e relações sexuais. Em regiões de alta prevalência, a transmissão perinatal e o contato próximo durante a infância são os principais modos de propagação do vírus. Nas áreas de baixa prevalência, o maior risco está associado à exposição percutânea e ao contato sexual (DUARTE *et al.*, 2021). Entre as principais complicações da infecção crônica, destacam-se a cirrose hepática

e o carcinoma hepatocelular (CHC) (CALVA-CANTE *et al.*, 2022).

Diante do exposto, este capítulo tem por objetivo informar acerca da hepatite B, contemplando aspectos como epidemiologia, agente etiológico, fisiopatologia, manifestações clínicas, complicações, fatores de risco, medidas preventivas, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no mês de março de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados Pubmed, LILACS, E-SUS e Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores utilizados foram “Hepatite B”, “Infecção viral” e “Brasil”. Desta busca, foram encontrados 100 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de seleção foram artigos nos idiomas português, inglês e espanhol publicados no período de 2012 a 2025. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram demonstrados de forma descritiva ao longo da discussão, separados em categorias: Epidemiologia, Agente etiológico, Fisiopatologia, Quadro clínico, Fatores de risco, Diagnóstico e Tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

O vírus da hepatite B (VHB) afetou cronicamente cerca de 254 milhões de pessoas mundialmente em 2022 e a cada ano ocorre 1,2 milhão de novas infecções. Ainda em 2022, a hepatite B foi a causa de 1,1 milhão de mortes,

especialmente por carcinoma hepatocelular e cirrose (OMS, 2024).

A hepatite B é segmentada em grupos de endemicidade de acordo com a detecção do HBsAg: alta ($\geq 8\%$), intermediária (2-7%) e baixa ($< 2\%$) (OMS, 2015). Dessa forma, os continentes são classificados segundo esse critério, destacando-se a Ásia e a África com classificação predominantemente intermediária a alta para crianças e adultos, e a América do Sul predominantemente intermediária para ambos (OTT *et al.*, 2012).

No Brasil, no período de 1999 a 2019, foram registrados 673.389 casos de hepatite viral no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (Sinan), sendo que, destes, 37,6% (253.307) foram referentes à hepatite B (BRASIL, 2020). Segundo dados colhidos pelo DataSUS, a região Sul do Brasil apresentou maior incidência de hepatite B entre 2014 e 2018, com 25.769 pessoas infectadas, seguida pelas regiões Sudeste, Norte, Nordeste e Centro-Oeste, sendo que a diferença no número de infectados entre as regiões Sul e Sudeste foi de 1.208 pessoas. Na região Sul, o estado com mais casos de hepatite B foi o Rio Grande do Sul, onde a população afetada é composta predominantemente por homens brancos, entre 40 e 59 anos, com ensino fundamental incompleto.

Agente etiológico

O VHB pertence à família Hepadnaviridae, que possui cerca de 10 genótipos distintos (KRAMVIS, 2014; AGUILERA *et al.*, 2020). É um vírus hepatotrópico composto por ácido desoxirribonucleico (DNA) e é mais comumente transmitido por exposição parenteral, percutânea, transmissão vertical ou contato sexual (BRASIL, 2020).

A principal forma de transmissão é pelo sangue, mas outros fluidos, como sêmen e secreções vaginais, também podem transmitir o

VHB (INOUE & TAKANA, 2016). No Brasil, entre 2014 e 2018, a transmissão da hepatite B ocorreu majoritariamente por via sexual (36%), seguida pelo uso de drogas injetáveis (15%), transfusões sanguíneas (13%), ingestão de alimentos ou água contaminados (11%), cirurgias (6%), transmissão domiciliar e tratamento odontológico (5%), contato pessoa a pessoa (4%), transmissão vertical (3%), hemodiálise e acidentes de trabalho (1%) (DATASUS, 2019).

Fisiopatologia

No Brasil, a distribuição da hepatite B varia regionalmente, sendo influenciada por fatores como genótipos virais e coinfeções. O genótipo A, predominante no Sudeste, associa-se a maior risco de cronificação, enquanto o genótipo D, comum no Sul, está ligado a formas agressivas da doença. A coinfeção com HIV ou HCV acelera a progressão para fibrose hepática. Em gestantes, a transmissão vertical é crítica, especialmente em comunidades com acesso limitado à profilaxia (imunoglobulina e vacina), perpetuando ciclos de infecção (WOLF *et al.*, 2021; LIMA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020).

Mecanismos de entrada viral e replicação

A infecção pelo VHB inicia-se com a ligação do vírus ao receptor NTCP na superfície dos hepatócitos, permitindo a internalização. O DNA viral parcialmente dupla-fita é transportado para o núcleo, convertendo-se em DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), que serve como modelo estável para transcrição de RNA mensageiro. No citoplasma, ocorre a síntese de proteínas virais (HBsAg e HBcAg) e a replicação do DNA via transcriptase reversa, utilizando RNA pré-genômico. Novas partículas virais são liberadas ou mantidas no núcleo, sustentando o reservatório de cccDNA (FERRAZ *et al.*, 2020).

Resposta imune e cronificação

A resposta imune adaptativa, mediada por linfócitos T CD8+, é crucial para eliminar hepatócitos infectados, elevando transaminases (ALT/AST). Em 5% dos adultos e 90% dos neonatos, falhas nessa resposta permitem a persistência viral. A produção contínua de HBsAg e HBeAg induz exaustão das células T, favorecendo a cronificação. A tolerância imunológica em neonatos explica a alta taxa de infecção crônica nessa população (FERRAZ *et al.*, 2020).

Portanto, a progressão para complicações graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), resulta de mecanismos diretos (integração do DNA viral ao genoma humano, desregulando genes como p53 e Myc) e indiretos (inflamação crônica). A proteína HBx interfere na apoptose e na proliferação celular, enquanto a ativação persistente de células estreladas hepáticas promove fibrose. A fibrose avançada leva à descompensação hepática, com hipertensão portal, ascite e encefalopatia (CAVALCANTE *et al.*, 2022; FERRAZ *et al.*, 2020).

Marcadores de progressão e diagnóstico

O HBsAg é o principal marcador de infecção, enquanto o HBeAg indica replicação viral ativa. A carga viral (DNA-VHB) e a dosagem de ALT são essenciais para monitorar a atividade da doença. A biópsia hepática ou elastografia avaliam fibrose. Em casos avançados, a presença de nódulos hepáticos e elevação de alfa-fetoproteína sugerem CHC (FERRAZ *et al.*, 2020).

Quadro clínico

A hepatite B é uma infecção viral altamente contagiosa, causada pelo vírus da hepatite B (HBV), que tem potencial oncogênico e tropismo pelas células hepáticas e pode se manifestar de forma aguda ou crônica (ALBUQUERQUE *et al.*, 2024). Na forma aguda, 70%

dos casos são assintomáticos e 30% apresentam a forma ictérica, com manifestações clínicas que incluem anorexia, astenia, mal-estar, náusea, icterícia, colúria e dor no quadrante superior direito do abdome (DUARTE *et al.*, 2021).

Na forma crônica, a hepatite B geralmente se apresenta de maneira assintomática e pode evoluir para insuficiência hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (DUARTE *et al.*, 2021).

Complicações

A forma crônica da hepatite B pode levar a sérias complicações, como o desenvolvimento de cirrose e o surgimento de carcinoma hepatocelular (OMS, 2024).

A cirrose se instala de forma progressiva e pode ser classificada como compensada ou descompensada, sendo a última a forma mais grave. Neste estágio, podem ocorrer complicações, como a hipertensão portal, resultante da obstrução do fluxo sanguíneo hepático, o que aumenta o risco de hemorragias varicosas. À medida que a doença progride, há perda da função hepática, culminando em ascite e icterícia — a primeira causada pela redução da albumina, que regula a pressão oncótica, e a segunda pelo excesso de bilirrubina. Também pode ocorrer encefalopatia hepática, decorrente da incapacidade de excretar amônia, que, em excesso, se torna neurotóxica (REIS *et al.*, 2018).

Tanto o carcinoma hepatocelular quanto a cirrose descompensada são fortes indicações para o transplante hepático (FERRAZ *et al.*, 2020).

Entre as complicações mais graves destaca-se a hepatite fulminante, caracterizada por necrose hepática maciça, uma condição com alta taxa de mortalidade. A hepatite B é responsável

por aproximadamente 50% dos casos de hepatite fulminante, evidenciando a gravidade dessa infecção viral (LOSCALZO *et al.*, 2024).

Estima-se que menos de 1% dos casos de hepatite B evoluam para essa forma mais crítica, sendo o transplante hepático a única opção para garantir a sobrevivência (FERRAZ *et al.*, 2020).

Além disso, a forma crônica da doença pode levar a complicações extra-hepáticas, como glomerulonefrite com síndrome nefrótica desencadeada por imunocomplexos (LOSCALZO *et al.*, 2024).

Fatores de risco

São reconhecidos como fatores de risco relacionados à infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) o sexo desprotegido e o compartilhamento de fômites contaminados (PINTO *et al.*, 2021).

A transmissão sexual, como principal via de infecção pelo VHB, ocorre predominantemente na população de 20 a 39 anos, faixa etária sexualmente ativa (PINTO *et al.*, 2021).

Ademais, é de suma importância destacar que, acima dos 40 anos, pode haver diminuição da resposta vacinal em adultos, sobretudo em homens com comorbidades ou fumantes, o que contribui para o aumento dos fatores de risco relacionados à infecção pelo VHB ao longo do tempo (PINTO *et al.*, 2021).

Homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero são populações vulneráveis e correm maior risco de contaminação pelo vírus da hepatite B (SANTOS, 2024).

Outra população considerada vulnerável a essa infecção é a de presidiários e usuários de drogas injetáveis (SOUZA-SILVA & MOL, 2021).

Profilaxia

A hepatite B é uma doença viral de alta transmissibilidade, sendo adquirida principalmente por via parenteral, sexual ou perinatal. Por ser um importante problema de saúde pública, sua prevenção baseia-se em estratégias como vacinação, imunoprofilaxia passiva e medidas de segurança no manuseio de fluidos biológicos (BRASIL, 2020).

A vacina contra a hepatite B é a principal ferramenta profilática, recomendada em um esquema de três doses para todas as faixas etárias, com ênfase na imunização precoce de recém-nascidos. A aplicação da primeira dose nas primeiras 24 horas de vida reduz significativamente o risco de transmissão vertical do vírus (WHO, 2021). Além disso, a imunoglobulina humana contra hepatite B (HBIG) é indicada para recém-nascidos de mães HBsAg positivas, bem como para indivíduos expostos ao vírus sem esquema vacinal completo, potencializando a proteção (CDC, 2022).

A profilaxia pós-exposição (PEP) também desempenha um papel crucial na prevenção da infecção. Profissionais de saúde, pessoas expostas ocupacionalmente ou por contato sexual de risco e recém-nascidos de mães infectadas são candidatos à imunoprofilaxia combinada, com vacina e HBIG, o que reduz drasticamente o risco de infecção crônica (BRASIL, 2021). Ademais, medidas preventivas, como o uso de preservativos e boas práticas de biossegurança em serviços de saúde, complementam a estratégia de redução da transmissão do vírus (WHO, 2021).

Diante do impacto da hepatite B na saúde global, a implementação de políticas de prevenção continua sendo fundamental. A ampliação da cobertura vacinal, a imunoprofilaxia pós-exposição e a educação em saúde são medidas essenciais para o controle da doença.

Diagnóstico

A triagem para hepatite B (HBV) é essencial para identificar indivíduos que precisam de tratamento e prevenir a transmissão do vírus. O tratamento antiviral está disponível e é eficaz na inibição da replicação viral na maioria dos casos. Além disso, a triagem permite identificar indivíduos suscetíveis ao HBV, que devem ser encaminhados para vacinação. Também desempenha um papel fundamental na prevenção da transmissão perinatal em gestantes, transmissão domiciliar e sexual entre portadores crônicos, além de detectar infecções anteriores com risco de reativação, especialmente em pacientes em tratamento imunossupressor ou quimioterápico (FERRAZ *et al.*, 2020).

A hepatite B atende aos critérios para triagem, pois há testes sorológicos validados, de baixo custo e amplamente disponíveis para diagnóstico. As populações prioritárias para triagem incluem indivíduos com doenças hepáticas, contatos de portadores de HBV, usuários de drogas injetáveis, homens que fazem sexo com homens, trabalhadores do sexo, pacientes em diálise, mulheres grávidas, profissionais de saúde, doadores de sangue e residentes de regiões de alta prevalência (FERRAZ *et al.*, 2020).

Os testes recomendados incluem HBsAg e anti-HBs. O anti-HBc total pode ser usado como alternativa. Para pacientes com HIV ou em terapia imunossupressora, é essencial testar HBsAg e anti-HBc para detectar infecção ativa ou exposição prévia. A detecção de HBV-DNA é essencial para avaliar o risco de reativação viral, especialmente em pacientes HBsAg-negativos (FERRAZ *et al.*, 2020).

A triagem deve seguir diretrizes que incluem a realização de testes para HBsAg e anti-HBs, com investigação adicional do anti-HBc em pacientes com risco de reativação. Os níveis de qHBsAg, quantificação do antígeno de superfície do HBV, têm se mostrado úteis para

avaliar a atividade da doença e a resposta ao tratamento. Pacientes com infecção crônica pelo HBV devem ser monitorados regularmente para avaliar a progressão da doença e a eficácia do tratamento (FERRAZ *et al.*, 2020).

O rastreamento eficaz, aliado à implementação de políticas de vacinação e acompanhamento contínuo, é essencial para controlar a propagação da hepatite B. É essencial que universidades e instituições de saúde monitorem a situação vacinal de estudantes e profissionais, garantindo a segurança deles e da população em geral (CAMPOS *et al.*, 2020).

Tratamento

Na maioria dos casos de hepatite B aguda, não é necessário o uso de tratamento antiviral específico. Cerca de 90% dos adultos previamente hígidos com quadro clínico evidente se recuperam sem necessidade de intervenção medicamentosa. Nos casos graves, o tratamento com inibidores da transcriptase reversa é instituído no Brasil (TERRAULT *et al.*, 2018).

O tratamento da hepatite B crônica deve ser baseado nas características clínicas do paciente, na carga viral, nos níveis de HBeAg e alanina aminotransferase (ALT), além do grau de comprometimento hepático. O objetivo principal é a supressão viral, com a soroconversão do HBsAg em anti-HBs. No entanto, esse desfecho é raramente alcançado, tornando satisfatórios outros objetivos secundários, como a soroconversão do HBeAg em anti-HBe, a redução da carga viral e a normalização das enzimas hepáticas. Essas metas reduzem o risco de progressão para insuficiência hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular, além de diminuir a mortalidade associada ao HBV (LOK *et al.*, 2017).

Nem todos os portadores de HBV têm indicação para tratamento, que é reservado, principalmente, para aqueles com carga viral elevada

(HBV > 2000 UI/ml) e níveis elevados de ALT (> 1-2x o limite superior da normalidade). Além disso, o tratamento é indicado para portadores do vírus com idade superior a 30 anos e HBeAg reagente, indivíduos com coinfeção HBV-HIV, HBV-HCV ou HBV-HDV, bem como para aqueles com manifestações extra-hepáticas, como artrite, nefropatia, poliarterite nodosa, vasculite e neuropatia periférica. Não são contemplados os pacientes imunotolerantes e os portadores inativos do vírus (FERRAZ *et al.*, 2020).

O tratamento é baseado no uso de alfaferona 2a (α pegINF) e análogos de nucleotídeos (AN), que apresentam elevada eficácia antiviral e baixo risco de desenvolvimento de resistência viral. Além disso, esses fármacos possuem perfis de segurança e tolerabilidade superiores, sendo a única opção terapêutica para pacientes com cirrose descompensada (LOK *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

A hepatite B representa um grave problema de saúde pública, com impacto crescente em nível global, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. A infecção crônica pelo vírus é responsável por um número significativo de novos casos e óbitos, principalmente devido a complicações graves, como a cirrose. Além disso, a doença é altamente prevalente em diversas regiões, especialmente na Ásia e na África. No Brasil, a distribuição da infecção varia entre as regiões, sendo a região Sul a que apresenta a maior incidência em comparação com as demais áreas do país.

O agente etiológico responsável por essa doença é o vírus da hepatite B (VHB), pertencente à família Hepadnaviridae. Trata-se de um vírus hepatotrópico transmitido por via parenteral e sexual, sendo o sangue a principal via de

transmissão. Dessa forma, a hepatite B é uma doença altamente contagiosa, com tropismo pelas células hepáticas e potencial oncogênico. A persistência do VHB, determinada pela falha na eliminação viral e pela manutenção do cccDNA, favorece a progressão para formas crônicas da doença, aumentando o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular, condições que frequentemente exigem transplante hepático.

A progressão da cirrose leva à hipertensão portal, ascite, icterícia e encefalopatia hepática, comprometendo significativamente a qualidade de vida do paciente. Em casos mais graves, a hepatite fulminante pode ocorrer, sendo caracterizada por necrose hepática maciça e alta taxa de mortalidade. Além disso, fatores como coinfeção com outros vírus e variabilidade genotípica influenciam o curso clínico e as complicações associadas, acelerando o processo de fibrose hepática.

Os fatores de risco para a infecção pelo VHB incluem práticas sexuais desprotegidas, uso compartilhado de agulhas e fômites contaminados, além da exposição a fluidos corporais infectados. Populações vulneráveis, como homens que fazem sexo com homens, trabalhadores do sexo, usuários de drogas injetáveis e presidiários, apresentam risco elevado de infecção. Além disso, indivíduos com mais de 40 anos podem ter uma resposta vacinal reduzida, aumentando a suscetibilidade à doença.

A prevenção da hepatite B é fundamental para reduzir sua carga global. A vacinação continua sendo a principal estratégia profilática, com um esquema de três doses recomendado para todas as faixas etárias. Para recém-nascidos, a vacinação precoce reduz significativamente o risco de transmissão vertical. Além disso, a imunoproteção passiva, por meio da administração de imunoglobulina contra hepatite B (HBIG), desempenha um papel importante na prevenção da infecção em casos de exposição

ao vírus. Para aqueles que não receberam o esquema vacinal completo, a profilaxia pós-exposição pode ser eficaz na prevenção da infecção crônica. Outras medidas essenciais incluem o uso de preservativos e boas práticas de biossegurança nos serviços de saúde para limitar a transmissão do vírus.

O diagnóstico precoce é fundamental para o controle da hepatite B, pois permite identificar indivíduos com infecção crônica que possam necessitar de tratamento antiviral. A triagem sorológica para HBsAg e outros marcadores, como anti-HBs e anti-HBc, possibilita o rastreamento de indivíduos infectados e a adoção de medidas para evitar a transmissão. Além disso, a quantificação do HBV-DNA é essencial para avaliar a replicação viral e o risco de complicações, como cirrose e carcinoma hepatocelular.

Na maioria dos casos de hepatite B aguda, o tratamento antiviral não é necessário, pois a recuperação ocorre espontaneamente em adultos imunocompetentes. No entanto, em casos graves, podem ser utilizados inibidores da transcriptase reversa para evitar a progressão da doença. Já na hepatite B crônica, o tratamento é

individualizado, considerando fatores como carga viral, presença do HBeAg e danos hepáticos. O principal objetivo é a supressão viral, reduzindo o risco de complicações. O tratamento é indicado para pacientes com carga viral elevada, coinfeções ou manifestações extra-hepáticas, sendo baseado no uso de alfapeginterferona 2a e análogos de nucleotídeos, que apresentam alta eficácia antiviral e baixo risco de resistência.

Apesar dos avanços no tratamento antiviral, que reduzem a replicação do vírus e previnem a progressão da doença, a hepatite B continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Dessa forma, a implementação de políticas públicas, como a ampliação das campanhas vacinais, o fortalecimento da triagem e o aumento da conscientização sobre prevenção e diagnóstico precoce, é essencial para o controle da doença e a redução de seu impacto na população. Assim, o combate à hepatite B deve permanecer como uma prioridade da saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBUQUERQUE, I.C. *et al.* Tendência e distribuição espacial da hepatite B em gestantes no Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 24, e20230091, 2024. doi: 10.1590/1806-9304202400000091.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus, 2019. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tab-cgi.exe?pni/cnv/cpniuf.def>. Acesso em: 15 mar. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatites virais. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>. Acesso em: 15 mar. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo brasileiro para infecções sexualmente transmissíveis 2020: hepatites virais. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 30, e2020834, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatites virais. Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 15 mar. 2025.
- CAETANO, K.A.A. *et al.* Hepatotrophic viruses (hepatitis A, B, C, D and E) in a rural brazilian population: prevalence, genotypes, risk factors and vaccination. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 114, p. 91, 2020. doi: 10.1093/trstmh/trz080.
- CAVALCANTE, D.F. *et al.* Mortalidade por carcinoma hepatocelular associado às hepatites virais B e C no estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 25, e220004, 2022. doi: 10.1590/1980-549720220004.
- CAMPOS, F.F. *et al.* Conhecimento, imunização contra hepatite B e uso das medidas de biossegurança por estudantes da área da saúde em uma universidade no interior de Minas Gerais, Brasil. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 10, 2020. doi: 10.17058/jeic.v1i1.13151.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Hepatitis B: recommendations for Post-Exposure Prophylaxis. CDC, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov>. Acesso em: 15 mar. 2025.
- CRUZ, H.M. *et al.* Evaluation of accuracy of hepatitis B virus antigen and antibody detection and relationship between CRUZfactors using dried blood spot. *Journal of Virological Methods*, v. 277, 113798, 2020. doi: 10.1016/j.jviromet.2019.113798.
- DIAS, C.M. *et al.* Epidemiologia das hepatites virais no Brasil. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 44, p. 76, 2020. doi: 10.22278/2318-2660.2020.v44.n4.a3131.
- DUARTE, G. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil*, v. 30, e2020834, 2021. doi: 10.1590/S1679-4974202100016.esp1.
- FERRAZ, M.L. *et al.* Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 24, p. 434, 2020. doi: 10.1016/j.bjid.2020.07.012.
- FREIRE, J.O. *et al.* Prevalência de HIV, sífilis, hepatites B e C em gestantes de uma maternidade de Salvador. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 21, p. 945, 2021.
- INOUE, T.Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection: an update. *Microbial Cell*, v. 3, p. 420, 2016. doi: 10.15698/mic2016.09.527
- KRAMVIS, A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*, v. 57, p. 141, 2014. doi: 10.1159/000360947.
- LIMA, L.A. *et al.* Hepatitis B: changes in epidemiological features of afro-descendant communities in Central Brazil. *Scientific Reports*, v. 10, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-63094-5.
- LOK, A.S. *et al.* Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, v. 63, p. 284, 2016. doi: 10.1002/hep.28280.
- LOK, A.S. *et al.* Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *Journal of Hepatology*, v. 67, p. 847, 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.008.
- LOSCALZO, J. *et al.* Medicina interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Hepatite B. Organização Mundial de Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Acesso em: 15 mar. 2025.
- OTT, J.J. *et al.* Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, v. 30, p. 2212, 2012. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116.

- PINTO, C.S. *et al.* Aspectos clínicos, epidemiológicos e tendências da hepatite B no Brasil de 2007 a 2018. *Scientific reports*, v. 11, p. 13986, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-93434-y.
- REIS, J. *et al.* Abordagem clínica da cirrose hepática: protocolos de atuação. Sintra: Serviço de Gastroenterologia do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, 2018.
- RODRIGUES, I.C. *et al.* Effectiveness analysis of the immunization against hepatitis B in liver transplantation patients. *Transplantation Proceedings*, v. 52, p. 1365, 2020. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.12.053.
- SANTOS, C.C. *et al.* Prevalence of hepatitis among young men who have sex with men and transgender women in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 58, 2024. doi: 10.11606/s1518-8787.2020054005555.
- SILVA, A.P. *et al.* Incidence of viral hepatitis in Brazil from 2009 to 2018: an epidemiological study of confirmed cases of viral hepatitis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, 2020. doi: 10.1590/0037-8682-0089-2020.
- SILVA, B.E.B. *et al.* Prevalence of coinfections in women living with human immunodeficiency virus in Northeast Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, e20190282, 2019. doi: 10.1590/0037-8682-0282-2019.
- SOUZA-SILVA, G. & MOL, M.P.G. Hepatitis B prevalence in Brazilian waste pickers: a systematic review with meta-analysis. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, 2021. doi: 10.11606/s1518-8787.2021055003115.
- TERRAULT, N.A. *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Clinical Liver Disease*, v. 12, p. 33, 2018. doi: 10.1002/cld.728.
- VARGAS, L. *et al.* Seroprevalence and factors associated with human immunodeficiency virus, human T lymphotropic virus and hepatitis B/C infections in parturient women of Salvador - Bahia, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 24, p. 279, 2020. doi: 10.1016/j.bjid.2020.05.001.
- WEIS-TORRES, S.M.D.S. *et al.* High level of exposure to hepatitis B virus infection in a vulnerable population of a low endemic area: a challenge for vaccination coverage. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 90, p. 46, 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2019.09.029.
- WOLF, J.M. *et al.* Hepatitis B virus genotypes in Brazil: Introduction and dissemination. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 93, 104936, 2021. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104936.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection: Mar-15. World Health Organization, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global Hepatitis Report. WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: 15 mar. 2025.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 14

IMUNIDADE CONTRA TOXOPLASMOSE: MECANISMOS DE DEFESA E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

JHENNYFFER AYUMI MIRANDA ENDO¹
ANDRYA CAROLINA QUARESMA CRUZ¹
FRANCILMA OLIVEIRA DOS SANTOS¹
ANA CAROLINE OLIVEIRA DE OLIVEIRA¹
GABRYELLA VICTÓRIA BESSA DE LIMA¹
ANDRESSA GABRIELA DA COSTA MAGALHÃES¹
YASMIN KAUANA BALIEIRO DA SILVA¹
ALINE MORRIGAN FERNANDES PARAENSE DOS SANTOS¹
GABRIELE GOMES NASCIMENTO¹
MARIA LUCIA SILVA CHAVES¹
ELLEN LAIZA MOTA MENEZES¹
GABRIELLE LOUZEIRO GAMA¹
TAINÁ VITÓRIA SOARES DE PAULA¹
ESTHER DOS SANTOS MESQUITA¹
ANDERSON CASSIO PEREIRA DA LUIZ¹

1. Discente – Biomedicina na Universidade da Amazônia.

Palavras-chave
Parasita; Inflamação; Citocinas.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.14

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença infecciosa não contagiosa causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, adquirida principalmente pela ingestão de alimentos ou água contaminados com formas parasitárias (BUTANTAN, 2025). Este parasita apresenta distribuição mundial, com maior prevalência em regiões de clima tropical e temperado, infectando uma ampla variedade de hospedeiros, incluindo seres humanos e animais domésticos (JONES & DUBEY, 2014).

O *T. gondii* apresenta três formas infectantes principais: taquizoítos (forma de multiplicação rápida na fase aguda), bradizoítos (forma de crescimento lento em cistos teciduais) e oocistos (forma eliminada nas fezes de felinos) (ROVID, 2019). O ciclo biológico envolve felídeos como hospedeiros definitivos, onde ocorre reprodução sexuada, e diversos mamíferos e aves como hospedeiros intermediários (JONES & DUBEY, 2014).

No Brasil, a doença apresenta caráter endêmico, com altas taxas de soroprevalência que variam conforme a região. Estudos recentes demonstram que entre 2019 e 2022 foram registrados 40.732 casos de toxoplasmose congênita no país, com distribuição heterogênea entre as diferentes regiões. A região Nordeste apresentou a maior incidência em 2022, enquanto o Sudeste registrou o maior número absoluto de casos no período analisado (PRATA *et al.*, 2023).

Os principais mecanismos de transmissão incluem: ingestão de carne crua ou malcozida contendo cistos; consumo de água ou alimentos contaminados com oocistos; transmissão vertical durante a gestação; e, mais raramente, por transplante de órgãos ou transfusão sanguínea (ROVID, 2019). Grupos de maior risco compreendem gestantes sem imunidade prévia e in-

divíduos imunossuprimidos, que podem desenvolver formas graves da doença (BUTANTAN, 2025).

O objetivo deste estudo foi analisar os mecanismos imunológicos de defesa contra o *Toxoplasma gondii*, com ênfase na ativação celular e produção de citocinas. Buscou-se compreender como as células do sistema imune, particularmente linfócitos T, células NK e macrófagos, respondem à infecção por este parasita.

Adicionalmente, o estudo investigou o papel das principais citocinas envolvidas na resposta imune, como IFN- γ , IL-12 e TNF- α , e como estas moléculas contribuem para o controle da infecção. Por fim, avaliou-se as potenciais aplicações terapêuticas e preventivas desses conhecimentos, visando o desenvolvimento de novas estratégias de intervenção.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de março a abril de 2025, por meio de pesquisas em bases de dados como PubMed, SciELO, LILACS, Portal de Periódicos CAPES e Web of Science. Foram utilizados os descritores: *Toxoplasma gondii*, *immune response*, *innate immunity*, *adaptive immunity*, *interferon-gamma*, *interleukin-12*, *host defense mechanisms*, *toxoplasmosis treatment*, *immunotherapy*, *monoclonal antibodies* e *vaccine development*. Desta busca, foram encontrados 98 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2006 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão ou meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na

forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 50 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: mecanismos de defesa imunológica contra *Toxoplasma gondii*, com ênfase na atuação do interferon-gama e da interleucina-12; persistência dos cistos e evasão imunológica na fase crônica da infecção; e perspectivas terapêuticas atuais e futuras, incluindo o uso de imunomoduladores, anticorpos monoclonais e estratégias vacinais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizada uma análise integrada dos mecanismos imunológicos contra o *Toxoplasma gondii*, revelando um complexo sistema de defesa imunológico, sendo abordado em três eixos principais: reconhecimento e resposta inicial pelo sistema imune inato; desenvolvimento da imunidade adaptativa; estratégias de evasão do parasita. Em paralelo, a discussão dos mecanismos de persistência desenvolvidos pelo parasita, abordando a formação de cistos teciduais em modulação da resposta imune, também é detalhada nessa análise. Os dados terapêuticos e o uso em gestantes complementam a discussão.

Resposta imune inata ao *Toxoplasma gondii*

Os receptores do tipo Toll (TLRs) representam uma classe essencial de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) na detecção inicial do *Toxoplasma gondii*. Entre esses receptores, o TLR11 destaca-se por reconhecer especificamente a profilina, uma proteína liberada durante a infecção pelo parasita. Embora o papel

do TLR12 seja menos compreendido, evidências indicam sua participação complementar neste processo (ROMANI *et al.*, 2003). A ativação desses TLRs desencadeia cascatas de sinalização intracelular que resultam na produção de citocinas inflamatórias e na ativação de diversas populações celulares do sistema imune, marcando o início da resposta imune inata.

Macrófagos e células dendríticas emergem como células centrais nesta resposta inicial, capazes de identificar o *T. gondii* através de múltiplos sistemas de reconhecimento, incluindo não apenas os TLRs mas também outros PRRs, como os receptores do tipo NOD (NLRs) (JANEWAY, 2001). Após o reconhecimento, essas células efetuam a fagocitose do parasita e iniciam a produção de mediadores inflamatórios cruciais, como o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas IL-1 e IL-6. Essas moléculas desempenham um papel fundamental no recrutamento de outras células imunes para o local da infecção e na amplificação da resposta inflamatória.

A interleucina-12 (IL-12) merece atenção especial neste contexto. Produzida principalmente por macrófagos e células dendríticas após o contato com o parasita, esta citocina exerce função pivotal na ativação de células *natural killer* (NK) e linfócitos T (LANNES-VIEIRA, 2014). As células NK ativadas pela IL-12 produzem quantidades significativas de interferon-gama (IFN- γ), uma citocina essencial para a ativação efetiva dos macrófagos e para o estabelecimento de uma resposta imune adaptativa robusta. O IFN- γ não apenas potencializa a capacidade microbicida dos macrófagos, mas também promove a diferenciação de linfócitos T CD4⁺ em células do perfil Th1, que, por sua vez, também secretam IFN- γ , estabelecendo um circuito positivo de ativação imune.

Os neutrófilos completam este cenário como elementos da primeira linha de defesa,

sendo recrutados precocemente para os sítios de infecção em resposta aos sinais inflamatórios. Essas células contribuem para o controle inicial do parasita através da fagocitose e da liberação de grânulos contendo enzimas e substâncias antimicrobianas. A interação sinérgica entre neutrófilos e macrófagos é particularmente relevante; enquanto os neutrófilos secretam mediadores que atraem e ativam macrófagos, estes últimos produzem citocinas que sustentam a atividade e sobrevivência dos neutrófilos, criando um ambiente hostil para o parasita.

Em humanos, embora os TLR11 e TLR12 estejam ausentes, outros mecanismos inatos compensam esta lacuna, mantendo a capacidade de detecção do *T. gondii*. A ativação das células imunes pelo parasita leva à produção de IL-12, que, por sua vez, estimula a proliferação e ativação de células NK e linfócitos T, com consequente liberação de IFN- γ . Este interferon desencadeia múltiplos mecanismos efetores, incluindo a produção de óxido nítrico (NO), ativação da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase e mobilização de proteínas GTPases relacionadas à imunidade (IRGs e GBPs), todos atuando conjuntamente para limitar a proliferação parasitária.

Os macrófagos ativados pelo IFN- γ desenvolvem capacidade microbicida aprimorada através de dois mecanismos principais: produção de substâncias tóxicas como NO e espécies reativas de oxigênio e ativação do sistema lisossomal, com degradação enzimática do parasita fagocitado. A importância crítica deste eixo IL-12/IFN- γ fica evidente quando observamos que sua deficiência resulta em perda do controle da infecção, situação particularmente perigosa para indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com AIDS, que podem desenvolver formas graves e disseminadas da toxoplasmose.

O sistema imunológico inato desempenha um papel essencial na identificação e no controle inicial da infecção por *Toxoplasma gondii*. Através da ativação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, ele estimula a resposta imune adquirida, garantindo um enfrentamento mais eficiente contra o parasita. Um dos principais mecanismos dessa resposta é a produção de interleucina-12 (IL-12), fundamental para a ativação de células *natural killer* (NK) e linfócitos T. Essas células, por sua vez, liberam interferon-gama (IFN- γ), uma citocina essencial para a contenção da infecção.

Em camundongos, receptores como TLR11 e TLR12 desempenham um papel crucial na detecção do *T. gondii* e na modulação da resposta imune. No entanto, em humanos, onde esses receptores estão ausentes, outros mecanismos de reconhecimento são acionados para identificar o parasita. A ativação imune leva à indução de mecanismos intracelulares que dificultam a replicação do *T. gondii*, incluindo a produção de óxido nítrico (NO) e a ativação de proteínas GTPases relacionadas à imunidade (IRGs e GBPs), que promovem a destruição do vacúolo parasitóforo onde o parasita se esconde.

Os macrófagos, como células-chave nessa defesa, são diretamente ativados pelo IFN- γ e tornam-se altamente eficientes na eliminação do *T. gondii*. Eles utilizam diferentes estratégias para combater o parasita, como a liberação de substâncias tóxicas, incluindo NO e espécies reativas de oxigênio (ERO), que danificam a estrutura celular do patógeno. Além disso, o sistema lisossomal é ativado, permitindo que o parasita fagocitado seja degradado por enzimas digestivas. Caso o IFN- γ esteja ausente ou sua produção seja insuficiente, os macrófagos perdem sua capacidade de controlar a infecção, possibilitando a replicação descontrolada do parasita e aumentando o risco de toxoplasmose.

severa, especialmente em indivíduos imunocomprometidos.

Resposta imune adaptativo ao *Toxoplasma gondii*

A resposta imunológica adaptativa é ativada após o reconhecimento inicial do *Toxoplasma gondii* pelo sistema imune inato e desempenha papel essencial na contenção da infecção e na prevenção da sua reativação. Nessa fase, os linfócitos T CD4⁺ do subtipo Th1 têm função central, uma vez que produzem grandes quantidades de interferon-gama (IFN- γ), citocina fundamental para a ativação dos macrófagos e para a indução de mecanismos intracelulares que limitem a multiplicação do parasita. Entre esses mecanismos, destacam-se a ativação da via JAK-STAT1, a indução da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), responsável por degradar o triptofano necessário ao crescimento do parasita, e a mobilização de proteínas GTPases relacionadas à imunidade (IRGs e GBPs), que destroem o vacúolo parasitóforo, comprometendo a sobrevivência do protozoário.

Além dos linfócitos T CD4⁺, os linfócitos T CD8⁺ também são ativados e atuam por meio de dois mecanismos principais: liberação de IFN- γ e atividade citotóxica direta. Essas células reconhecem antígenos apresentados por moléculas do MHC classe I em células infectadas e liberam grânulos citotóxicos contendo perforina e granzimas, induzindo a morte da célula hospedeira e interrompendo o ciclo replicativo do *T. gondii*. Durante a fase crônica, essas células continuam atuando na vigilância dos tecidos infectados, especialmente no sistema nervoso central, contribuindo para evitar a reativação da infecção.

As células B, embora com menor protagonismo, também participam da resposta adaptativa por meio da produção de anticorpos específicos contra antígenos do parasita, como

SAG1, MICs e ROPs. Esses anticorpos podem auxiliar na neutralização de formas extracelulares e na opsonização para fagocitose, embora sua eficácia seja limitada diante de um parasita intracelular.

A eficácia da resposta adaptativa depende da manutenção de um equilíbrio imunológico adequado. Caso haja falhas nessa resposta, como em situações de imunossupressão ou exaustão de células T, o parasita pode se reativar e voltar à forma taquizoíta, replicando-se rapidamente e causando quadros clínicos graves. Isso é particularmente preocupante em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com AIDS ou transplantados, nos quais a redução dos linfócitos T CD4⁺ compromete a contenção da infecção. Dessa forma, a resposta adaptativa, principalmente mediada por células T, é indispensável tanto para o controle da fase aguda quanto para a manutenção da latência durante a fase crônica da toxoplasmose.

Estratégias de evasão do parasita

Durante a infecção pelo *Toxoplasma gondii*, ocorre a transição dos taquizoítos, forma replicativa e ativa do parasita, para os bradizoítos, forma latente e de replicação lenta, responsáveis pela formação de cistos teciduais. Esse processo é estimulado por fatores de estresse, como variações de temperatura, pH e a própria resposta imune do hospedeiro. A conversão se inicia geralmente até o 14º dia após a infecção e envolve mudanças epigenéticas e na expressão gênica, reguladas por fatores como os da família AP2, especialmente o AP2-G, cuja atuação ainda não é totalmente compreendida.

Os taquizoítos se multiplicam assexuadamente por endodiogênese dentro do vacúolo parasitóforo, produzindo duas células-filhas por brotamento interno, processo que envolve divisões coordenadas de mitocôndrias e apicoplastos. Quando o sistema imune se torna mais

ativo, esses parasitas diferenciam-se em bradizoítos, os quais se alojam em cistos presentes no músculo esquelético, miocárdio e sistema nervoso central (SNC). Os bradizoítos apresentam núcleo deslocado para a extremidade posterior, maior quantidade de micronemas e acúmulo de grânulos de amilopectina, que atuam como reserva energética. A formação da parede do cisto garante a persistência do parasita por longos períodos no organismo, sem ativar fortemente a resposta imune.

Após a formação dos cistos, o *T. gondii* adota diversas estratégias para escapar da ação do sistema imunológico e manter a infecção em estado latente. Nos enterócitos, o parasita utiliza proteínas como SAG1 e MIC2 para atravessar a barreira epitelial e invadir células. Em células dendríticas, aproveita-se da capacidade migratória para se disseminar pelo organismo, além de inibir a produção de IL-12, limitando a ativação da resposta adaptativa. Nos macrófagos, o parasita interfere nas vias de sinalização intracelular, modulando a ativação de citocinas por meio da liberação de proteínas pelas roptrias, micronemas e grânulos densos.

Entre os mecanismos de evasão mais importantes está a secreção do efector IST, que atravessa a membrana do vacúolo parasitóforo e inibe a transcrição de genes induzidos por IFN- γ , bloqueando a ação da via STAT1. Além disso, o *T. gondii* ativa as vias STAT3 e STAT6, reduzindo a produção de IL-12, e interfere na via NF- κ B, dificultando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β . O parasita também pode inibir a apoptose das células hospedeiras, favorecendo sua própria replicação e evitando a ação da imunidade humoral.

A formação de cistos no SNC representa um desafio adicional para a imunidade, já que os neurônios possuem baixa responsividade a citocinas inflamatórias e o ambiente cerebral é considerado imunologicamente privilegiado. Nesse

contexto, a resposta imune é mais restrita e compartimentalizada, permitindo que os cistos se mantenham por longos períodos. Durante a infecção crônica, linfócitos T CD8 podem apresentar exaustão funcional, marcada pela expressão elevada de PD-1, o que reduz sua capacidade de eliminar o parasita. A enzima ROP16, também secretada pelo parasita, ativa a via STAT6, contribuindo para um ambiente menos inflamatório e favorável à formação de cistos.

Em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com AIDS, transplantados ou em uso de imunossupressores, a imunidade celular encontra-se comprometida, especialmente pela queda nos níveis de linfócitos T CD4+. Nesses casos, os cistos podem romper, liberando bradizoítos que se transformam novamente em taquizoítos, gerando uma reativação da infecção. Se não houver controle imunológico eficaz, os parasitas se multiplicam rapidamente, podendo causar complicações graves, como encefalite toxoplásmica. Por isso, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para prevenir a progressão da doença em pacientes vulneráveis.

Toxoplasmose na gestação

Durante a gestação, há diversas vias pelas quais a mulher pode se infectar com *Toxoplasma gondii*. Caso a infecção ocorra nesse período e a gestante não possua imunidade prévia, existe o risco de desenvolvimento da toxoplasmose congênita, decorrente da transmissão vertical do parasita da mãe para o feto. A transmissão ocorre quando o *T. gondii* se multiplica, entra na corrente sanguínea e alcança diversos órgãos, incluindo a placenta, onde pode atravessar a barreira placentária e atingir o feto. Embora os mecanismos exatos dessa transposição ainda não estejam totalmente elucidados, principalmente devido às limitações éticas que restringem o uso de amostras humanas em pesquisas,

estudos com modelos animais sugerem que o parasita utiliza estratégias específicas para atravessar essa barreira e invadir a circulação fetal.

A probabilidade de transmissão vertical varia de acordo com a idade gestacional. No primeiro trimestre, o risco de infecção fetal é menor, variando entre 10% e 25%, porém, quando ocorre, tende a resultar em complicações graves, como aborto espontâneo, microcefalia, calcificações intracranianas e coriorretinite. No segundo trimestre, a chance de transmissão aumenta para 30% a 35%, podendo causar inflamações cranianas, convulsões e lesões no sistema nervoso central. Já no terceiro trimestre, o risco de transmissão eleva-se significativamente, alcançando entre 60% e 90%, e, embora a maioria dos recém-nascidos seja assintomática ao nascimento, podem surgir manifestações tardias, como coriorretinite, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e déficits cognitivos.

A identificação precoce da infecção materna é fundamental para a adoção de intervenções terapêuticas que reduzem a taxa de transmissão vertical e as complicações associadas. A triagem sorológica durante o pré-natal é essencial, sendo realizada por meio de diferentes testes laboratoriais, como o teste do corante (DT), aglutinação direta ou modificada (DAT/MAT), hemaglutinação indireta (IHA), aglutinação em látex (LAT), imunofluorescência indireta (IFAT), ensaios imunoenzimáticos (ELISA), testes imunocromatográficos (ICT) e *Western blot*. Uma vez confirmada a infecção aguda, o tratamento farmacológico é iniciado com o uso de pirimetamina e sulfadiazina, medicamentos que atuam destruindo os taquizoítos de rápida replicação, reduzindo a carga parasitária e prevenindo o agravamento da infecção fetal.

Além de diagnóstico e tratamento precoces, medidas preventivas são indispensáveis para reduzir a exposição ao parasita. Gestantes devem

evitar o consumo de carnes cruas ou malcozidas, frutas e vegetais mal higienizados, além de se protegerem da exposição a fezes de gatos e ao solo contaminado. A ingestão de água potável e a adequada higienização de alimentos, sobretudo os de origem vegetal, também são práticas essenciais para evitar a infecção. Dessa forma, o controle da toxoplasmose durante a gestação depende de uma combinação entre prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado, visando proteger a saúde materna e fetal.

Toxoplasmose em imunocomprometidos

A reativação da toxoplasmose ocorre com maior frequência em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com HIV/AIDS ou aqueles que fazem uso de imunossupressores. Nessas condições, o sistema imunológico encontra-se fragilizado, o que compromete a eficácia da resposta imune contra o *Toxoplasma gondii*. A infecção pelo parasita contribui ainda mais para a disfunção das células T, e indivíduos que já apresentam deficiência nessas células tornam-se mais suscetíveis à reativação da infecção. Esse cenário favorece a multiplicação do parasita e a permanência de cistos nos tecidos do hospedeiro, que podem ser reativados a qualquer momento diante da imunossupressão. Um estudo multicêntrico envolvendo pacientes transplantados e imunossuprimidos, excetuando os HIV-positivos, indicou que metade dos casos de toxoplasmose foi atribuída à reativação parasitária. Nessa população, a infecção tende a apresentar formas clínicas mais graves, com sintomas diversos e de difícil caracterização, o que torna o diagnóstico um desafio clínico relevante.

Entre as manifestações mais graves está a toxoplasmose cerebral, frequentemente associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sendo uma das principais infecções

oportunistas do sistema nervoso central (SNC) nestes pacientes. Uma análise realizada na Rússia entre os anos de 2015 e 2018 identificou sintomas clínicos variados, como déficits neurológicos focais, alterações cognitivas, síndrome tóxica e sinais meníngeos, além de manifestações cerebrais inespecíficas. Essas oscilações no quadro clínico dificultam a identificação precoce e precisa da doença, ampliando o risco de complicações neurológicas, como confusão mental, coma e até a morte.

No que se refere ao diagnóstico, técnicas sorológicas como o ensaio imunoenzimático (ELISA) foram amplamente utilizadas no passado, mas atualmente têm sido complementadas por métodos mais sensíveis, como os ensaios de quimioluminescência (CLIA). Adicionalmente, ferramentas moleculares como a reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) e suas variantes vêm ganhando destaque por sua capacidade de detectar precocemente a presença do parasita. Apesar dos avanços, tanto os métodos sorológicos quanto os moleculares e de imagem apresentam limitações e, por isso, a combinação dessas abordagens é frequentemente necessária para a obtenção de um diagnóstico conclusivo.

Tratamentos farmacológicos

A pirimetamina é um antiparasitário utilizado no tratamento da toxoplasmose, atuando por meio da inibição da enzima diidrofolato redutase, essencial à síntese de ácidos nucleicos, o que compromete a replicação do *Toxoplasma gondii*. No entanto, seu uso pode levar a efeitos colaterais importantes, como mielossupressão e reações dermatológicas, além do risco de resistência do parasita, devido a mutações na enzima-alvo. Por isso, seu uso prolongado requer cautela, e são necessários estudos que busquem alternativas mais seguras e eficazes.

A sulfadiazina, frequentemente associada à pirimetamina, potencializa o efeito terapêutico por também interferir no metabolismo do ácido fólico do parasita. Embora essa combinação seja considerada padrão, limitações como toxicidade, baixa solubilidade e resistência podem comprometer a eficácia do tratamento. Ainda assim, ela continua sendo uma das principais opções em infecções graves por *T. gondii*.

O ácido folínico, por sua vez, é essencial para reduzir a toxicidade hematológica provocada pela pirimetamina, sem comprometer sua ação terapêutica. Ele permite a continuidade do tratamento mesmo diante do risco de depressão medular. Sua administração é especialmente importante em gestantes a partir da 18ª semana, quando o uso da pirimetamina se torna seguro. Ressalta-se que o ácido folínico não pode ser substituído por ácido fólico, pois este pode antagonizar o efeito antiparasitário. Apesar de seu benefício, o ácido folínico exige cautela em casos de interação medicamentosa, sobretudo com anticonvulsivantes e antineoplásicos.

Durante a gestação, o tratamento da toxoplasmose varia de acordo com o trimestre e com o risco de transmissão vertical. A espiramicina, antibiótico do grupo dos macrolídeos, é indicada no primeiro trimestre, por não atravessar a barreira placentária e atuar na prevenção da infecção fetal. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da síntese proteica bacteriana. Caso a infecção fetal seja confirmada por PCR no líquido amniótico após a 18ª semana, o esquema é substituído pela associação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico. A partir da 34ª semana, é comum o retorno à espiramicina até o parto, para prevenção da transmissão vertical tardia.

O acompanhamento do recém-nascido com toxoplasmose congênita segue com o uso prolongado da combinação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico por até 12 meses, com

redução gradual da dose. A amamentação deve ser suspensa durante o uso de espiramicina, e a gestação deve ser acompanhada por ultrassonografias periódicas para detecção precoce de alterações fetais. As diretrizes atuais reforçam a importância do diagnóstico precoce e da personalização do tratamento para minimizar os riscos à saúde fetal.

CONCLUSÃO

A resposta imune desempenha um papel crucial na defesa contra o *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular obrigatório que pode causar infecções graves, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Inicialmente, a resposta inata entra em ação por meio da ativação de macrófagos, células NK e polimorfonucleares, que atuam como a primeira linha de defesa. Essas células reconhecem o parasita e produzem citocinas inflamatórias, limitando a replicação dos taquizoítos e preparando o ambiente para o desencadeamento da resposta imune adaptativa. Posteriormente, a imunidade adaptativa, principalmente mediada por linfócitos T, é essencial para o controle da infecção e para a manutenção de uma imunidade protetora duradoura, prevenindo a reativação da infecção e a progressão para formas graves, como a toxoplasmose cerebral.

Dentre os mediadores mais importantes dessa resposta, o interferon-gama (IFN- γ) se destaca como um elemento central na ativação dos macrófagos e no controle da infecção. Em modelos experimentais, a depleção de IFN- γ resulta em elevada suscetibilidade à infecção aguda, com aumento significativo da carga parasitária e da inflamação, sobretudo no sistema nervoso central. O IFN- γ atua promovendo a atividade microbicida dos macrófagos, induzindo a produção de óxido nítrico (NO), espécies reativas de oxigênio (ROIs) e a degradação

de triptofano intracelular, mecanismos que limitam a sobrevivência do parasita. Mesmo na fase crônica, a presença contínua de IFN- γ é necessária para impedir a reativação dos cistos e a disseminação dos taquizoítos.

A produção de IFN- γ , por sua vez, é fortemente induzida pela interleucina-12 (IL-12), uma citocina produzida por macrófagos e células dendríticas em resposta ao reconhecimento do parasita. A IL-12 coordena a resposta imune, promovendo a diferenciação de células T auxiliares do tipo Th1 e estimulando as células NK e T CD8+ a secretarem IFN- γ . Essa cascata inflamatória bem regulada é fundamental para conter a infecção nos estágios iniciais e estabelecer uma resposta imune eficaz e de longa duração.

Apesar do papel essencial do sistema imunológico no controle do *T. gondii*, as terapias disponíveis ainda apresentam diversas limitações. Os fármacos comumente utilizados, como a pirimetamina e a sulfadiazina, são eficazes apenas contra a fase ativa da infecção, mas não eliminam os cistos teciduais, além de provocarem efeitos colaterais tóxicos que dificultam o uso prolongado, especialmente em populações vulneráveis. O tratamento durante a gestação exige cautela redobrada, uma vez que os medicamentos disponíveis podem oferecer riscos tanto para a mãe quanto para o feto, e ainda há poucas opções eficazes para prevenir a transmissão vertical.

Diante desses desafios, crescem os esforços para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Compostos experimentais, como derivados da ciclosporina (NIM811, Alisporivir, dihidrociclosporina A), nitazoxanida (NIZ), peptídeos de veneno animal, imiquimode e roflumilaste, demonstraram eficácia promissora em modelos murinos, seja por atuarem diretamente contra o parasita, seja por modularem a resposta imune. A busca por medicamentos

mais eficazes e menos tóxicos tem levado ao reposicionamento de fármacos já existentes, como os antimaláricos, e à investigação de novos alvos moleculares, como a proteína quinase dependente de cálcio do *T. gondii*.

Outro campo promissor é o da imunoterapia com anticorpos monoclonais. Embora ainda não existam mAbs aprovados especificamente para a toxoplasmose, estudos pré-clínicos mostraram que anticorpos como FMC 19 e FMC 22 podem conferir proteção significativa em modelos animais, facilitando a destruição do parasita pelos macrófagos e prolongando a sobrevivência dos hospedeiros. Além disso, a produção de anticorpos contra proteínas de virulência, como a quinase roptria 18 (TGROP18), pode contribuir tanto para o diagnóstico quanto para futuras estratégias terapêuticas.

No que diz respeito à prevenção, o desenvolvimento de vacinas contra o *T. gondii* ainda enfrenta inúmeros desafios, principalmente devido aos mecanismos de evasão imunológica do

parasita e à sua diversidade genética. Vacinas baseadas em DNA, subunidades proteicas, atenuadas e nanopartículas têm apresentado resultados encorajadores em modelos animais, como no caso da vacina multiepitopo ROP8. Adjuvantes genéticos e novas plataformas de entrega também vêm sendo estudados com o intuito de potencializar a resposta imune induzida.

A continuidade das pesquisas é essencial para superar as limitações dos tratamentos atuais. O desenvolvimento de novos compostos, a inovação na formulação de vacinas, o reposicionamento de medicamentos e a exploração de abordagens imunomoduladoras, como a imunoterapia com mAbs e o uso de citocinas, representam caminhos promissores rumo a terapias mais eficazes, seguras e acessíveis. Esses avanços são fundamentais para o controle das diferentes formas clínicas da toxoplasmose, especialmente em indivíduos imunocomprometidos e populações de risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K. *Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- ARAÚJO, P.T.B. & UCHÔA, S.A.C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, p. 1107, 2011. doi: 10.1590/S1413-81232011000700042.
- AZOVTSEVA, O. *et al.* Toxoplasmose cerebral em pacientes infectados pelo HIV entre 2015 e 2018 (um estudo de caso da Rússia). *Epidemiologia e Infecção*, v. 148, 2020. doi: 10.1017/S0950268820000928.
- BHADRA, R. *et al.* Controle da reativação do *Toxoplasma* pelo resgate da resposta disfuncional das células T CD8+ via bloqueio PD-1–PDL-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, p. 9196, 2011. doi: 10.1073/pnas.1015298108.
- BOLLANI, L. *et al.* Congenital toxoplasmosis: the state of the art. *Frontiers in Pediatrics*, v. 10, 2022. doi: 10.3389/fped.2022.894573.
- DUNAY, I. *et al.* Tratamento da toxoplasmose: perspectiva histórica, modelos animais e prática clínica atual. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 31, 2018. doi: 10.1128/CMR.00057-17.
- FARAL-TELLO, P. *et al.* Modelagem da barreira placentária humana para entender a transmissão vertical do *Toxoplasma gondii*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1130901.
- FISCH, D. *et al.* Human immunity to *Toxoplasma gondii*. *PLOS Pathogens*, v. 15, e1008097, 2019. doi: 10.1371/journal.ppat.1008097.
- GÓMEZ-CHÁVEZ, F. *et al.* Resposta imunológica materna durante a gravidez e transmissão vertical na toxoplasmose humana. *Frontiers in Immunology*, v. 10, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00285.
- KHAN, I. *et al.* *Toxoplasma*: imunidade e patogênese. *Current Clinical Microbiology Reports*, v. 6, p. 44, 2019. doi: 10.1007/s40588-019-0114-5.
- KOCHANOWSKY, J.A. *et al.* ROP16-mediated activation of STAT6 enhances cyst development of type III *Toxoplasma gondii* in neurons. *PLOS Pathogens*, v. 19, e1011347, 2023. doi: 10.1371/journal.ppat.1011347.
- LANNES-VIEIRA, J. Resposta imune na infecção por *Toxoplasma gondii*: desafios e oportunidades. In: SOUZA, W. & BELFORT JR., R., organizadores. *Toxoplasmose & Toxoplasma gondii*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.
- MANY, A. & KOREN, G. Toxoplasmose durante a gravidez. *Canadian Family Physician*, v. 52, p. 29, 2006.
- MCLEOD, R. *et al.* Por que prevenir, diagnosticar e tratar a toxoplasmose congênita? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, p. 320, 2009. doi: 10.1590/S0074-02762009000200029.
- NAVIA, B. *et al.* Toxoplasmose cerebral complicando a síndrome da imunodeficiência adquirida: achados clínicos e neuropatológicos em 27 pacientes. *Annals of Neurology*, v. 19, 1986. doi: 10.1002/ana.410190303.
- ROSTAMI, A. *et al.* Avanços em técnicas sorológicas, de imagem e diagnóstico molecular da infecção por *Toxoplasma gondii*. *Infection*, v. 46, p. 303, 2018. doi: 10.1007/s15010-017-1111-3.
- SAAD, K. *et al.* Neurotoxoplasmose no imunocompetente: uma ocorrência rara. *Cureus*, v. 15, 2023. doi: 10.7759/cureus.36782.
- SASAI, M. & YAMAMOTO, M. Innate, adaptive, and cell-autonomous immunity against *Toxoplasma gondii* infection. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 51, 2019. doi: 10.1038/s12276-019-0353-9.
- TERSTEEGEN, A. *et al.* Lymphotoxin β receptor: a crucial role in innate and adaptive immune responses against *Toxoplasma gondii*. *Infection and Immunity*, v. 89, 2021. doi: 10.1128/iai.00026-21.
- WEISS, L.M. & DUBEY, J.P. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *International Journal for Parasitology*, v. 39, p. 895, 2009.
- YAROVINSKY, F. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. *Nature Reviews Immunology*, v. 14, p. 109, 2014. doi: 10.1038/nri3598.
- YBAÑEZ, R. *et al.* Revisão sobre as tendências atuais do sorodiagnóstico da toxoplasmose em humanos. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 10, 2020. doi: 10.3389/fcimb.2020.00204.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 15

IMUNOLOGIA DA TOLERÂNCIA MATERNA

JAQUELINE APARECIDA SOUSA PEREIRA¹

VINICIUS JOSÉ MOREIRA NOGUEIRA²

FATIMA CHRISTINA FRANÇA ALEXANDROWITSCH³

FÁBIO NOGUEIRA REIS³

HOXANA XAVIER LOPES KATTAH⁴

ANA PAULA PECONICK⁵

1. Discente – Médica veterinária, mestranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal de Lavras (UFLA).

2. Discente – Médico veterinário, Doutorando em Ciências Veterinárias na Universidade Federal de Lavras (UFLA).

3. Discente – Graduando no curso de bacharelado em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Lavras (UFLA).

4. Discente – Bióloga, mestranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal de Lavras (UFLA).

5. Docente – Médica veterinária, docente no curso de bacharelado em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Lavras (UFLA).

Palavras-chave

Natural Killer; Reconhecimento Fetal; Interleucina-10.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.15

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A gestação é um período singular na vida reprodutiva das fêmeas de mamíferos, caracterizado pela coexistência harmoniosa de um organismo semi-alôgênico, o feto, dentro do ambiente materno, uma vez que o feto é constituído de 50% de material genético paterno (MOFFETT & COLUCCI, 2014). Esse fenômeno desafia conceitos tradicionais de imunologia, onde a presença de tecidos geneticamente distintos normalmente desencadearia uma resposta de rejeição pelo sistema imunológico do hospedeiro. A capacidade do organismo materno de tolerar e nutrir o feto é mediada por uma intrincada rede de interações celulares, moleculares e hormonais que asseguram a sobrevivência e o desenvolvimento fetal sem comprometer a saúde da mãe (ERLEBACHER, 2013).

A tolerância materna durante a gestação envolve ajustes complexos no sistema imunológico materno, que permitem a aceitação do feto, mesmo que este compartilhe antígenos paternos estranhos. Esses ajustes incluem desde modificações na expressão de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) até a presença de células fetais no organismo materno, conhecido como microquimerismo fetal, que desempenham papéis significativos na indução da tolerância imunológica (YOUSSEFZADEH *et al.*, 2022).

Além das adaptações imunológicas, hormonais e celulares, a gestação também é marcada por um perfil dinâmico de citocinas, moléculas sinalizadoras do sistema imunológico, que desempenham papéis cruciais na regulação da resposta imunológica materna. A interação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias durante diferentes estágios da gestação é essencial para a modulação da resposta imune materna, permitindo a proteção contra patógenos invasores ao mesmo tempo em que favorece a

tolerância ao feto (GOMEZ-LOPEZ *et al.*, 2014).

Nesta revisão de literatura serão abordados os mecanismos moleculares e celulares que sustentam a tolerância materna na gestação, uma vez que a compreensão destes complexos mecanismos que sustentam a tolerância materna não apenas amplia o conhecimento sobre biologia materno-fetal, mas pode abrir novas perspectivas para intervenções terapêuticas em condições gestacionais complicadas e doenças relacionadas à imunologia.

REVISÃO DE LITERATURA

Microquimerismo

O microquimerismo fetal refere-se à presença de células fetais no organismo materno durante e após a gestação. Essas células podem atravessar a barreira placentária e estabelecer-se em diversos tecidos e órgãos da mãe, onde podem persistir por períodos prolongados, influenciando a resposta imunológica materna. Essas células podem incluir células hematopoiéticas, células estaminais e células progenitoras que colonizam diversos tecidos maternos, como pele, sangue, fígado e cérebro, onde podem persistir por décadas (WALDORF & NELSON, 2008).

O microquimerismo fetal, onde células do feto colonizam o organismo materno, é um fenômeno bem documentado que desafia a visão tradicional do sistema imunológico como estritamente autotolerante. Estudos indicam que essas células fetais podem influenciar significativamente a resposta imunológica materna, contribuindo para a tolerância ao feto durante a gestação (KINDER *et al.*, 2017).

As células fetais possuem mecanismos para evitar a detecção e a rejeição pelo sistema imunológico materno, como a expressão reduzida

de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II. Esse fenômeno é crucial para a sobrevivência das células fetais no ambiente materno e para a manutenção da tolerância imunológica (GAMMILL & NELSON, 2010).

Estudos indicam que o microquimerismo fetal pode induzir a tolerância imunológica materna ao suprimir a atividade das células T específicas contra antígenos paternos, contribuindo, assim, para a prevenção da rejeição fetal durante a gravidez. A investigação contínua do microquimerismo fetal pode oferecer *insights* importantes para o tratamento de doenças autoimunes e outras condições relacionadas à imunologia materna, além de contribuir para a compreensão mais profunda da biologia fetal e materna (JOHNSON & BIANCHI, 2004)

Expressão alterada de MHC e imunogenicidade fetal

As células dos trofoblastos não expressam antígenos MHC de classe I e II clássicos, não havendo determinantes necessários para reconhecer o HLA paterno presente no feto (COLA-MATTEO *et al.*, 2023). Em vez disso, os sinciotrofoblastos são capazes de expressar HLA-G, -E, -F e -C, e essas moléculas conseguem interagir com a superfície das células apresentadoras de antígenos (APCs) que estão presentes na decídua materna, mais especificamente as *natural killers* decíduais (uNK). Com esse perfil de MHC alterado, surgem vários efeitos que interferem nas respostas imunes inatas e adaptativas (FIGARSKA & WITKOWSKA, 2022).

Essa característica é fundamental para levar a gestação adiante, pois os antígenos de MHC de classe I têm a função de apresentar antígenos às células *natural killers* (NK) e células TCD8+. Já o MHC de classe II é reconhecido pelos linfócitos T CD4+, e por isso o sistema

imune materno não é capaz de iniciar uma resposta mediada por célula T contra o feto (MOHAN *et al.*, 2018).

O HLA-C expresso não permite que as uNK ataque as células do feto. Já o HLA-G é capaz de regular negativamente a proliferação das células TCD4+ e induzir a apoptose das TCD8+ ativadas, exercendo um efeito imunossupressor. Além disso, essa molécula se liga a receptores inibitórios das uNK KIR2DL4 e LILRB, inibindo-as e impedindo a citólise mediada por essas células (RENDELL *et al.*, 2020). Além disso, promove o acúmulo de células T reguladoras na decídua, que são importantes para manter a gestação. Antígenos HLA-G podem estar presentes no líquido amniótico, sangue de cordão, soro e em sobrenadante de cultura de células trofoblásticas em sua forma solúvel. A identificação dessa molécula representa um bom prognóstico da gestação em virtude da sua importância na modulação da resposta materno-fetal. Entretanto, a ausência ou expressão reduzida dela pode estar associada a aborto espontâneo de repetição, falhas de implantação e até pré-eclâmpsia (SHIVHARE *et al.*, 2015).

Sabe-se que a população das apresentadoras de antígenos na camada decídua é baixa, e as células dendríticas presentes no local precisam estar em sua forma imatura para que não tenham a capacidade de estimular os linfócitos T e, assim, não expressem o coestimulador B7. Este é um possível mecanismo de tolerância materna desenvolvido para manter o feto viável. Além disso, produzem IL-10 que induz a diferenciação de Tregs, que regula as respostas imunes (RAJAGOPALAN *et al.*, 2012).

Em modelos murinos, foi verificado que as APCs podem ficar presas na decídua, não conseguindo migrar para os linfonodos regionais. Sugere-se que isso pode ser em virtude da falta de vasos linfáticos no útero e/ou alterações na matriz extracelular da decídua. No entanto, são

necessários mais estudos para comprovar se esse fenômeno também ocorre em outras espécies (RENDELL *et al.*, 2020).

Há a presença de outras proteínas da superfície celular que estão nas células trofoblásticas e colaboram para a evasão do sistema imune materno. Duas dessas moléculas, ligante Fas / Fas (FasL) e CTLA-4, foram reconhecidas pela capacidade de modular células T. O FasL é uma proteína que induz a apoptose de células T, mais especificamente as TCD8+ que expressam o receptor de membrana Fas (CD95) (ANDER *et al.*, 2019). Dessa forma, ao se ligar ao Fas, irá impedir que essas células continuem uma resposta contra o feto. O CTLA-4 é um segundo coligante de células T, que tem a capacidade de levar um sinal de inibição para o linfócito. Quando ele é inibido, desencadeia a apoptose da célula impedindo que continue uma resposta efetora. Estudos demonstraram que a administração de uma forma solúvel de CTL-4 tem sido investigada como um produto farmacêutico para melhorar o sucesso do transplante (PAHAM, 2008).

Percebeu-se que modelos murinos possuem um regulador do complemento localizado na membrana da placenta, o Crpy, que protege essa estrutura da deposição e ativação do sistema complemento materno circulante, sendo sua expressão importante para a sobrevivência do feto. Dessa forma, ainda é necessário determinar se a placenta de outras espécies também é capaz de expressar proteínas que regulam e inibem a deposição do complemento (RENDELL *et al.*, 2020).

Células imunes na interface materno-fetal

Na interface materno-fetal, uma variedade de células imunes desempenha papéis cruciais na modulação da resposta imunológica durante a gestação. Essas células incluem macrófagos,

células T regulatórias, células dendríticas e outras populações imunes que interagem diretamente com células fetais e tecidos maternos. Estas células na interface materno-fetal formam um ambiente altamente regulado que permite a coexistência do feto semi-alogênico no útero materno, sem desencadear respostas imunológicas adversas que poderiam comprometer a gestação (MOR *et al.*, 2017).

Tipos de células imunes e suas funções

- Macrófagos placentários: estas células desempenham um papel importante na fagocitose de debris celulares e na modulação da resposta imunológica local para manter a tolerância imunológica. Elas têm a capacidade de suprimir a ativação de células T e promover um ambiente imunossupressor na placenta, facilitando a tolerância ao feto (ABRAHAMS *et al.*, 2004).

- *Natural killers* decíduais: são fenotipicamente diferentes de suas homólogas que estão na circulação periférica e são a principal população de leucócitos na decídua humana. No útero permanecem levemente líticas contribuindo para a invasão trofoblástica, remodelamento da artéria espiral, decidualização, além de serem fontes de citocinas como a IL-10 que controla processos inflamatórios, inibe a expressão de MHC de classe II e ainda, entre outras funções, e de fatores angiogênicos e de crescimento (CHAVAN *et al.*, 2017).

- Células T regulatórias (Tregs): células que desempenham um papel crucial na supressão de respostas imunes contra antígenos paternos presentes no feto, ajudando a prevenir a rejeição fetal (JIANG *et al.*, 2014).

- Células dendríticas: são células apresentadoras de antígeno que desempenham um papel fundamental na apresentação de antígenos fetais ao sistema imunológico materno, influenciando tanto na tolerância imunológica ao

feto quanto na resposta imune contra patógenos invasores (CHAVAN *et al.*, 2017).

As células imunes na interface materno-fetal colaboram para manter um ambiente imunológico favorável, onde respostas imunes contra o feto são suprimidas enquanto a capacidade de resposta a patógenos é mantida. A regulação finamente ajustada das células imunes na interface materno-fetal é crucial para prevenir a rejeição do feto enquanto mantém a capacidade da mãe de combater infecções potenciais (GULERIA & SAYEGH, 2007).

Compreender os mecanismos de interação das células imunes na gestação pode revelar alvos terapêuticos para o tratamento de distúrbios relacionados à gravidez e para melhorar os resultados materno-fetais (ANDER *et al.*, 2019).

Perfil sistêmico de citocinas

O perfil sistêmico de citocinas durante a gestação refere-se ao padrão de produção e regulação das citocinas, moléculas sinalizadoras do sistema imunológico, que desempenham um papel crucial na modulação da resposta imunológica materna-fetal. Este perfil é dinâmico e desempenha um papel fundamental na manutenção da tolerância materna ao feto, ao mesmo tempo em que preserva a capacidade materna de combater infecções (SAITO *et al.*, 2010).

Principais citocinas envolvidas

- Citocinas anti-inflamatórias (ex: IL-10, TGF- β): estas citocinas são frequentemente aumentadas durante a gestação e ajudam a suprimir a resposta imunológica materna contra o feto, pois apresentam papel anti-inflamatório modulando a resposta imune contra antígenos fetais (RAGHUPATHY, 2001).

- Citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF- α , IL-6): embora tradicionalmente associadas à inflamação, essas citocinas também são importantes na regulação da resposta imune durante a

gravidez, pois desempenham papéis dualísticos na gestação, podendo tanto promover inflamação local quanto regular a resposta imunológica contra patógenos invasores (SVENSSON-ARVELUND *et al.*, 2015).

O perfil de citocinas durante a gestação é cuidadosamente regulado por uma rede complexa de células imunes, tecidos placentários e fatores hormonais para manter a tolerância ao feto e prevenir complicações imunológicas. Essa regulação do perfil de citocinas envolve interações complexas entre células placentárias, células imunes maternas e hormônios gestacionais, que colaboram para criar um ambiente imunológico favorável para o desenvolvimento fetal (SVENSSON-ARVELUND *et al.*, 2014).

A dinâmica do perfil de citocinas durante a gestação é essencial para a modulação da resposta imunológica materna, contribuindo para a tolerância ao feto e para a prevenção de reações imunes adversas contra antígenos paternos (SAITO *et al.*, 2010).

Mediadores inflamatórios na interface materno-fetal que previnem a destruição fetal

De acordo com Lachlan *et al.* (2009), as respostas inflamatórias mediadas por células T são suprimidas durante a gestação, devido à queda dos níveis do triptofano. Essa substância é degradada pela enzima idoleamina 2,3 dioxigenase (IDO) produzida por macrófagos deciduais, células dendríticas e células do sinciciotrofoblastos. Ao fazer essa degradação, é impedida a ativação das células T. No entanto, foi verificado que ao se administrar um inibidor da IDO, o efeito supressor é revertido. Dessa forma, é possível acreditar que esse evento proteja o feto ao desencadear essa inibição (FIGARSKA & WITKOWSKA, 2022).

No primeiro trimestre e a termo da gestação, o trofoblasto possui altas concentrações de

IDO. Essas células são as mais próximas do sistema imune materno, demonstrando a importância dessa enzima na regulação negativa dos linfócitos T (MORELLI *et al.*, 2015).

Há também alguns outros mecanismos adicionais estudados que podem conferir proteção ao feto através do metabolismo do triptofano. Dentre eles, destaca-se a apoptose de células T em virtude da produção de substâncias tóxicas como a quinurerina, 3-hidroxiquinurenina e ácido 3-hidroxiانترانílico que são produzidas através da degradação do triptofano. A produção da IDO pelas células dendríticas representa um outro mecanismo de como elas conseguem inibir respostas celulares, pois são potentes ativadoras de linfócitos T, trabalhando como reguladoras do sistema imune na gestação (ANDER *et al.*, 2019).

Um estudo com camundongos prenhes de fetos alogênicos e singênicos foi realizado para demonstrar a importância do metabolismo do triptofano na manutenção da gestação. Nas duas categorias, foram administrados inibidor da IDO ocasionando perda gestacional daquelas fêmeas que estavam gerando fetos alogênicos, e nos singênicos não. Ainda, administrou-se células T reconstituídas alogênicas e não singênica e todas as fêmeas perderam seus embriões. Essa pesquisa indica a responsabilidade das células T na rejeição do feto quando o triptofano não é inibindo, enfatizando a importância desse metabolismo. Foi verificado que a enzima é encontrada no interior dos sinciciotrofoblastos, logo, ele precisa adentrar a célula para ser metabolizado (LACHLAN *et al.*, 2009).

Hormônios como impulsionadores das alterações imunitárias no organismo da fêmea

Os hormônios que são produzidos durante a gestação são os principais impulsionadores das alterações imunes sistêmicas e tem o papel de

alterar a sinalização de transcrição em vários níveis da resposta imunológica. É a interação entre hormônios e sistema imune que favorece a criação de um ambiente propício para a formação de um novo ser (MORELLI *et al.*, 2015).

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é muito importante no início da gestação e seu pico ocorre durante a 11ª semana. Ao ser produzida pelas células do blastocisto e dos trofoblastos auxilia na implantação e placentação, estimulando a produção de progesterona. Além disso, esse hormônio provou ser capaz de produzir também IL-10 + Breg (B10) e IL-35 + Breg, que fazem a regulação negativa de células T efectoras, ao se combinar com o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). Também atrai células T reguladoras para a interface materno-fetal e mantém as células dendríticas em estado imaturo e tolerogênico (SHAH *et al.*, 2018).

A progesterona é conhecida por exercer um papel anti-inflamatório durante esse processo, e tem a capacidade de inibir citocinas induzidas por TLR e direcionar respostas do tipo Th2, inibindo as do tipo Th1. Essa resposta se deve a inibição do NF- κ B e do PIBF que é o fator de bloqueio induzido pela progesterona. Com isso as células Th2 irão secretar em quantidades aumentadas as citocinas anti-inflamatórias, incluindo IL-4, IL-5 e IL-10. Constatou-se que a progesterona também é muito importante para a regulação positiva da expressão do HLA-G (COLAMATTEO *et al.*, 2023).

Já os estrogênios estão implicados em múltiplas alterações, mais particularmente no terceiro trimestre da gestação quando seus níveis estão mais altos. Ele provoca a involução do timo causando uma baixa no desenvolvimento de células T, além de suprimir a linfopoiese de linfócitos B (SHAH *et al.*, 2018). Além disso, consegue auxiliar no direcionamento de respos-

tas Th2, estimular a produção de IFN γ e expandir as populações de T reguladoras. Foi verificado que esse hormônio pode estimular a formação de precursores de células dendríticas na medula óssea e, com isso, provocar uma diminuição das respostas antivirais (ERLEBACHER, 2013).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, entende-se que a função do sistema imune vai muito além do desenvol-

vimento de respostas contra microrganismos invasores. Durante uma gestação, ele precisa aprender a tolerar o feto, o que é comparado a um transplante de órgãos, devendo então criar condições para que o mesmo seja protegido e não rejeitado. Dessa forma, muitos processos importantes estão envolvidos no mecanismo de tolerância materna, sendo que uma grande parcela da responsabilidade de levar a gestação a termo está aplicada às células do sistema imunológico, em conjunto com outros sistemas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAMS, V.M. *et al.* Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, v. 51, p. 275, 2004. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x.
- ANDER, S. E. *et al.* Immune responses at the maternal-fetal interface. *Science Immunology*, v. 4, 2019. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114.
- CHAVAN, A.R. *et al.* The inflammation paradox in the evolution of mammalian pregnancy: turning a foe into a friend. *Current Opinion in Genetics & Development*, v. 47, p. 24, 2017. doi: 10.1016/j.gde.2017.08.004.
- COLAMATTEO, A. *et al.* Immunobiology of pregnancy: from basic science to translational medicine. *Trends in Molecular Medicine*, v. 29, p. 711, 2023. doi: 10.1016/j.molmed.2023.05.009.
- ERLEBACHER, A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annual Review of Immunology*, v. 31, p. 387, 2013. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
- FIGARSKA, A. & WITKOWSKA, O. Resposta imunológica durante a gestação em humanos e éguas. *Agricultura*, v. 12, p. 431, 2022.
- GAMMILL, H.S. & NELSON, J.L. Naturally acquired microchimerism. *International Journal of Developmental Biology*, v. 54, p. 531, 2010. doi: 10.1387/ijdb.082767hg.
- GOMEZ-LOPEZ, N. *et al.* Immune cells in term and preterm labor. *Cellular & Molecular Immunology*, v. 11, p. 571, 2014. doi: 10.1038/cmi.2014.46.
- GULERIA, I. & SAYEGH, M.H. Maternal acceptance of the fetus: true human tolerance. *Journal of Immunology*, v. 178, p. 3345, 2007. doi: 10.4049/jimmunol.178.6.3345.
- JIANG, T.T. *et al.* Regulatory T cells: new keys for further unraveling the enigma of fetal tolerance and pregnancy complications. *The Journal of Immunology*, v. 192, p. 4949, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1400498
- JOHNSON, K.L. & BIANCHI, D.W. Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: what are the consequences? *Human Reproduction Update*, v. 10, p. 497, 2004. doi: 10.1093/humupd/dmh040.
- KINDER, J.M. *et al.* Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, p. 483, 2017. doi: 10.1038/nri.2017.38.
- LACHLAN, M. *et al.* A apresentação cruzada de antígenos do fluido seminal masculino provoca a ativação das células T para iniciar a resposta imunológica feminina à gravidez. *Journal of Immunology*, v. 182, p. 8080, 2009. doi: 10.4049/jimmunol.0804018.
- MOFFETT, A. & COLUCCI, F. Co-evolution of NK receptors and HLA ligands in humans is driven by reproduction. *Immunological Reviews*, v. 267, p. 283, 2014. doi: 10.1111/imr.12323.
- MOHAN, B.S. *et al.* Crossword puzzle: a tool for enhancing medical students' learning in microbiology and immunology. *International Journal of Research in Medical Sciences*, v. 6, p. 756, 2018. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20180591.
- MORELLI, S. *et al.* O sistema imunológico materno durante a gravidez e sua influência no desenvolvimento fetal. *Pesquisas e Relatórios em Biologia*, v. 6, p. 171, 2015.
- MOR, G. *et al.* The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, p. 469, 2017. doi: 10.1038/nri.2017.64.
- PARHAM, P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 200, p. 951, 2004. doi: 10.1084/jem.20041783.
- RENDELL, V. *et al.* Medawar's paradox and immune mechanisms of fetomaternal tolerance. *OBM Transplantation*, v. 4, 2020. doi: 10.21926/obm.transplant.2001104.
- RAGHUPATHY, R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Seminars in Immunology*, v. 13, p. 219, 2001. doi: 10.1006/smim.2001.0316.
- RAJAGOPALAN, S. & LONG, E.O. KIR2DL4 (CD158d): an activation receptor for HLA-G. *Frontiers in Immunology*, v. 3, p. 31309, 2012. doi: 10.3389/fimmu.2012.00258.
- SAITO, S. *et al.* Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, v. 63, p. 601, 2010. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
- SHAH, N.M. *et al.* Progesterone modulation of pregnancy-related immune responses. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 379318, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01293.

SHIVHARE, S.B. *et al.* Immunity at the maternal–fetal interface. In: MUCOSAL IMMUNOLOGY. Academic Press, 2015.

SVENSSON-ARVELUND, J. *et al.* The placenta in toxicology: part II: systemic and local immune adaptations in pregnancy. *Toxicologic Pathology*, v. 42, p. 327, 2014. doi: 10.1177/0192623313482205.

SVENSSON-ARVELUND, J. *et al.* The human fetal placenta promotes tolerance against the semiallogeneic fetus by inducing regulatory T cells and homeostatic M2 macrophages. *Journal of Immunology*, v. 194, p. 1534, 2015. doi: 10.4049/jimmunol.1401536.

WALDORF, K.M.A. & NELSON, J.L. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy. *Immunological Investigations*, v. 37, p. 631, 2008. doi: 10.1080/08820130802205886.

YOUSEFZADEH, Y. *et al.* Fetomaternal immune tolerance: crucial mechanisms of tolerance for successful pregnancy in humans. *Immunological Investigations*, v. 51, p. 1105, 2022. doi: 10.1080/08820139.2021.1909061.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Índice Remissivo

Arbovirose, 33

Bloqueio, 82
Brasil, 101

Caprinocultura, 8
Citocinas, 111
Controle Biológico, 8
Controle Imunológico, 59
Covid-19, 1

Doença de Chagas, 74
Doenças Parasitárias, 26

Enfermagem, 26
Esquistossomose, 50
Evasão Imunológica, 45
Evasão Parasitária, 68

Fisiopatologia, 33

Helmintos, 19
Helmintoses, 8
Hepatite B, 101
Hormônio, 82

Imunologia, 19, 33, 50, 74
Imunopatogenia, 89

Infecção Viral, 101
Infecções Parasitárias, 50
Inflamação, 111
Interleucina-10, 122

Leishmaniose, 68
Linfócitos T CD8+, 45

Malária, 59
Manejo, 1
Mecanismos Moleculares, 74

Natural Killer, 122

Paracoccidioidomicose, 82
Parasita, 111
Plasmodium, 59

Reconhecimento Fetal, 122
Resposta Imune, 68, 89
Resposta Imune Inata, 45

Sepse, 1
Síndrome de Loeffler, 19

Trato Gastrointestinal, 26
Trypanosoma cruzi, 89