

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VI

Capítulo 7

INFECÇÕES VIRAIS CRÔNICAS E O PAPEL DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

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

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

Palavras-chave

Infecções Virais; Sistema Imunológico; Infecções Crônicas.

DOI: 10.59290/0020002598

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

MÉTODO

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

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

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

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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos imunológicos em infecções crônicas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Evasão imunológica em infecções virais crônicas

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

Mimetismo molecular

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

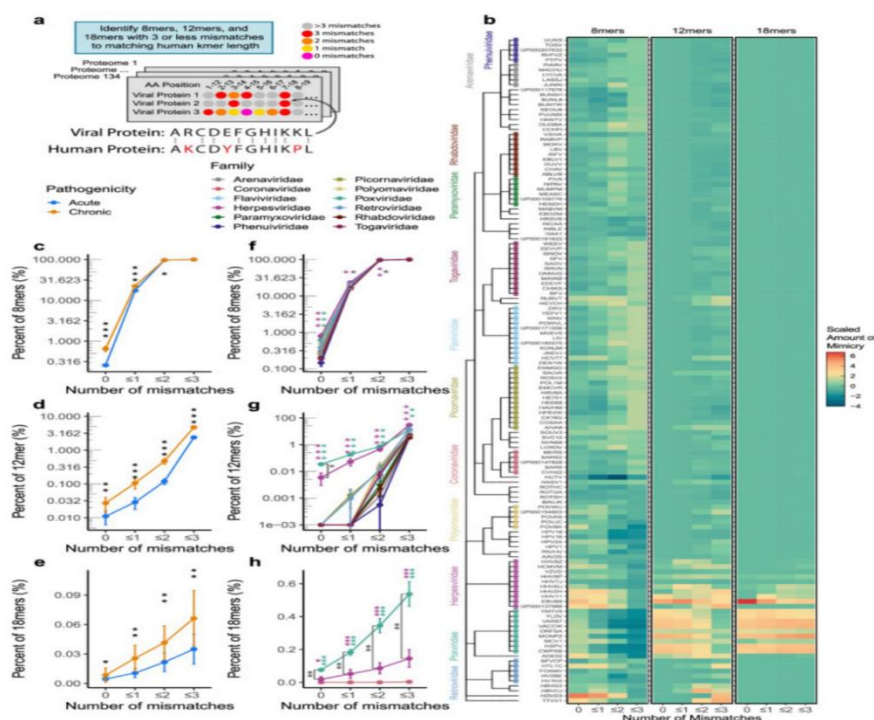
Nesse contexto, um estudo avaliou 134 proteomas de todos os vírus humanos existentes para mimetismo molecular linear curto com

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

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

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

Figura 7.1 Mimetismo molecular entre vírus que infectam humanos



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

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

Variação antigênica e alteração do envelope viral

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

Latência e integração

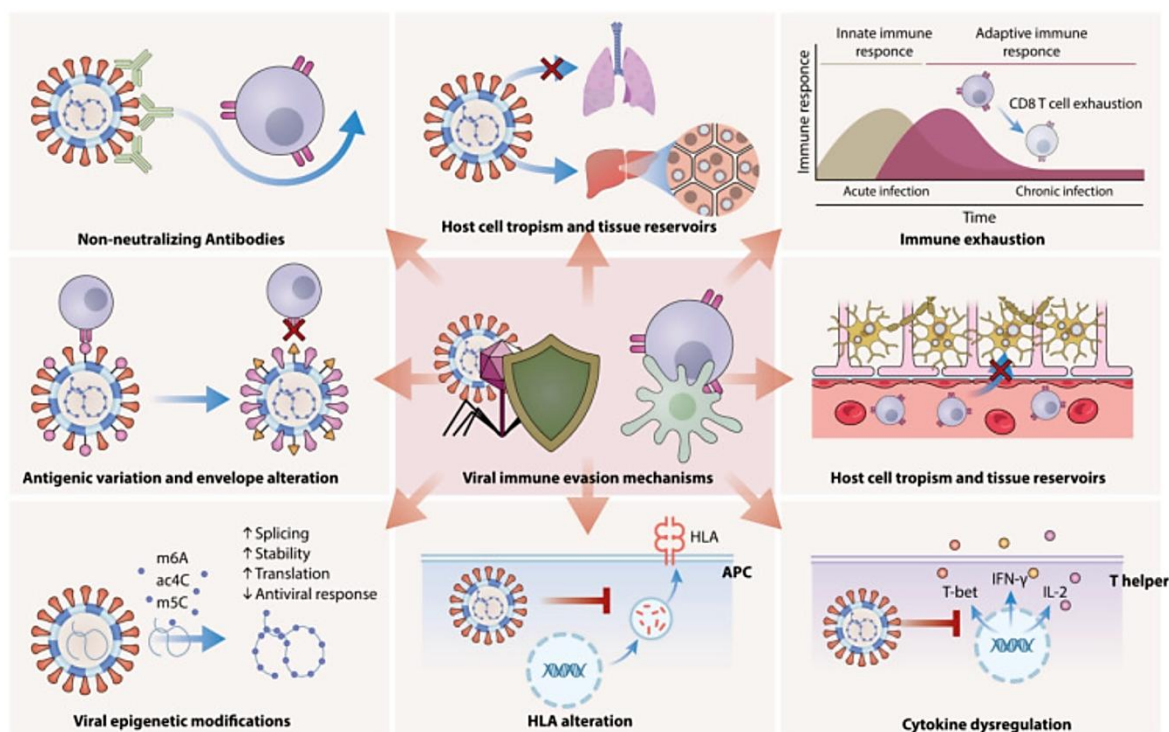
As principais estratégias empregadas pelos vírus durante infecções crônicas incluem replicação contínua, latência com potencial para reativação e integração no genoma do hospedeiro. A latência é um estado reversível de infecção viral não produtiva dentro das células, o qual

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

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

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

Figura 7.2 Mecanismos de evasão viral



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

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

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

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

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

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

Implicações clínicas: imunossupressão, inflamação crônica, desenvolvimento de câncer

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Avanços terapêuticos

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

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

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

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

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

CONCLUSÃO

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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