

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 8

FILARIOSE: IMUNIDADE E CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

DOUGLAS YAN NOVAIS FREITAS BITENCOURT¹

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

Palavras-chave

Filariose Linfática; Imunologia; Saúde Pública.

DOI

10.59290/0624010941

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

MÉTODO

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

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

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

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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O parasita: etiologia e ciclo de vida

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

Agentes etiológicos e distribuição geográfica

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

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

O ciclo de vida e a transmissão

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

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

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

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

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

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

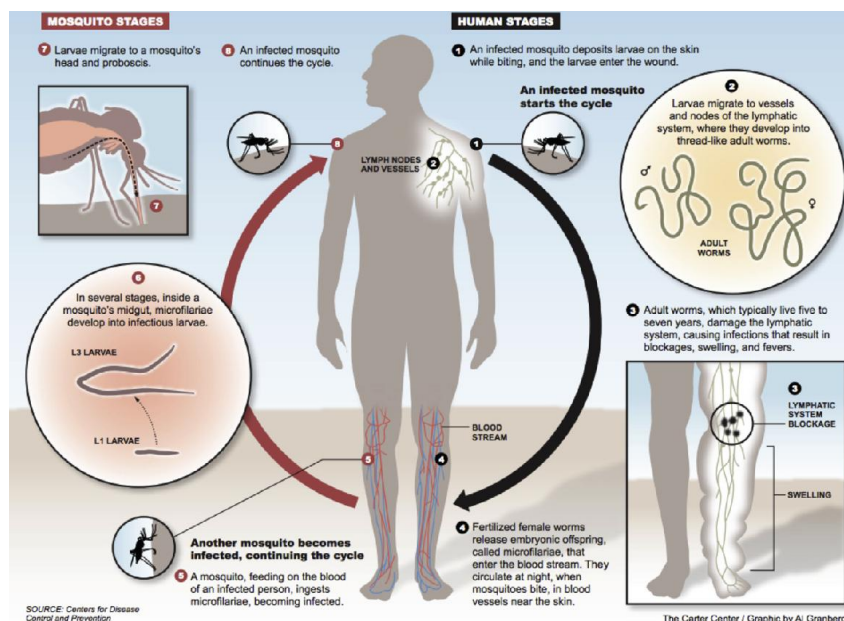
- Periodicidade das microfíliarias: as Mf de *W. bancrofti* exibem um comportamento rítmico notável conhecido como periodicidade noturna. Elas circulam em maior concentração no sangue periférico durante a noite, com pico de parasitemia geralmente entre 23h e 1h da manhã, um padrão sincronizado com o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

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

Fatores que influenciam a transmissão

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

Figura 8.1 Ciclo de vida da filariose linfática



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

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

Mecanismos de evasão e imunorregulação

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

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

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

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

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

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

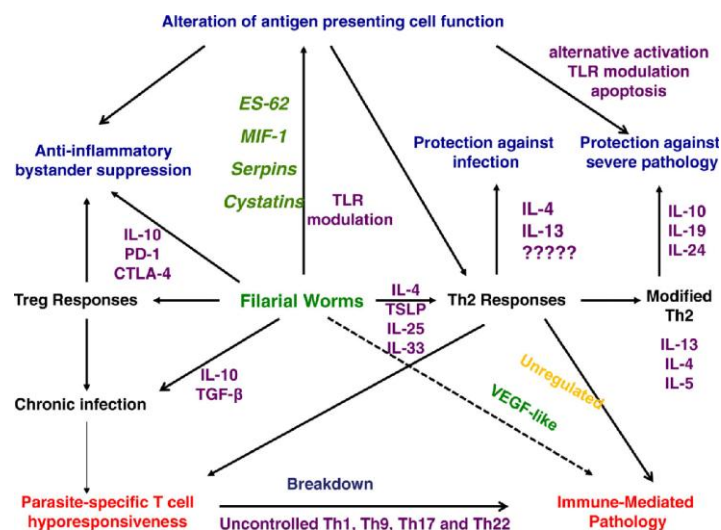
O fator Wolbachia e a imunidade inata

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

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

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

Figura 8.2 Regulação da resposta imune na infecção filarial



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

O efeito "bystander": imunomodulação e coinfeções

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

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

Manifestações clínicas e imunopatogênese

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

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

O espectro clínico: do assintomático à elefantíase

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 8.1 Estágios da filariose linfática

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

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

A base imunopatológica da doença crônica

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

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

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

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

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

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

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

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

Diagnóstico, tratamento e controle

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

Estratégias diagnósticas: vantagens e limitações

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

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

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

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

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

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

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

A estratégia global de controle: pilares e desafios

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

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

Quadro 8.2 Regimes de tratamento da filariose

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

Fonte: Adaptado de LOURENS & FERRELL, 2019.

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

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

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

Novas fronteiras terapêuticas: a busca por um macrofilaricida

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSÃO

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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