

# Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

## Capítulo 3

### ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DE INFECCÕES POR HELMINTOS

ELISÂNGELA RAMOS CASTANHA<sup>1</sup>  
GABRIEL PEDRO SILVA SARAIVA<sup>2</sup>  
JULIANA ARNON SILVA DE OLIVEIRA<sup>2</sup>  
MANOEL MARIANO DE LIMA BARBOSA<sup>2</sup>  
LETÍCIA ARAÚJO CAMPOS ALEXANDRE<sup>2</sup>  
MARIA BEATRIZ DE SOUZA RÊGO<sup>2</sup>  
MARIA EDUARDA ALMEIDA MACHADO FERRAZ<sup>2</sup>  
HANNY SUZETH MONTEIRO BARROS<sup>3</sup>  
HYAGO FERNANDO DE BARROS CORREIA<sup>3</sup>  
LÁVIA YASMMIM RAMOS DO COUTO SILVA<sup>3</sup>  
LUÍSA DE MARILLAC SOUZA ARAÚJO<sup>3</sup>  
MARIA CLARA SIQUEIRA DE ALBUQUERQUE<sup>3</sup>  
JAQUELINE RODRIGUES DA SILVA<sup>3</sup>  
LUANA EMANUELY DE BARROS SILVA<sup>3</sup>  
MARIA VITÓRIA DOS SANTOS SILVA<sup>3</sup>

1. Docente – Curso de Medicina e Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco Campus Garanhuns.

2. Discente – Curso de Medicina da Universidade de Pernambuco Campus Garanhuns.

3. Discente – Curso de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco Campus Garanhuns.

*Palavras-chave*

*Helmintos; Imunomodulação; Imunopatologia.*

DOI: 10.59290/2023029050

**EDITORIA**  
**P PASTEUR**

## INTRODUÇÃO

As infecções por helmintos continuam a representar um desafio importante para a saúde pública em escala global, atingindo predominantemente populações em regiões tropicais e subtropicais com condições socioeconômicas e sanitárias precárias (HENRY *et al.*, 2017). Essas infecções, causadas por vermes parasitários como nematoides, cestoides e trematódeos, são frequentemente persistentes e associadas à morbidade significativa, causando anemia, desnutrição e outras doenças crônicas, afetando o desenvolvimento físico e cognitivo, a capacidade de trabalho e a qualidade de vida de milhões de indivíduos vulneráveis (LO *et al.*, 2019).

O sistema imunológico humano desenvolveu respostas típicas para combater esses parasitas multicelulares sendo a interação entre eles complexa e multifacetada, variando consideravelmente dependendo da espécie do helminto e do estado imunológico do hospedeiro. De um lado, o hospedeiro mobiliza uma série de mecanismos imunes na tentativa de expulsar o parasita ou limitar seu crescimento e reprodução. De outro, os helmintos, de complexa biologia, estabeleceram uma relação evolutiva com seus hospedeiros, que resultou em mecanismos sofisticados de evasão e modulação imunológica, em muitos casos, subvertendo as respostas imunes para garantir sua sobrevivência e promover a cronicidade da infecção (MAIZELS & GAUSE, 2023). Essa interação complexa não apenas determina o curso da infecção, mas também tem profundas implicações na suscetibilidade do hospedeiro a outras condições, como alergias e doenças autoimunes (McSORLEY *et al.*, 2019). Além desses aspectos, é interessante refletir sobre a interface entre as infecções helmínticas e o microbioma do hospedeiro, que pode modular as respostas imunológicas locais e

sistêmicas. Este tem se revelado um campo fascinante e multidimensional, que visa explorar como a interação entre parasitas e microrganismos residentes pode modular as respostas imunológicas (ZAISS & HARRIS, 2016). Essa área de estudo destaca a complexidade da coevolução entre os helmintos e seus hospedeiros, revelando não apenas estratégias elaboradas de evasão imune por parte dos parasitas, mas também a capacidade do microbioma em influenciar a intensidade e a natureza da resposta imune (BROSSCHOT & REYNOLDS, 2018).

Estudos recentes também têm explorado as abordagens de imunoterapia baseada em helmintos. Esta área representa um dos campos mais inovadores e promissores da pesquisa translacional em imunologia. Inspirada pelo fato de que infecções por helmintos podem modular o sistema imunológico de maneira a reduzir respostas inflamatórias exacerbadas, essa abordagem investiga como os componentes secretados por esses parasitas podem ser isolados, caracterizados e reutilizados para tratar doenças autoimunes e inflamatórias (ALGHANMI *et al.*, 2024; SMALLWOOD *et al.*, 2017). Essas linhas de pesquisa abrem novas possibilidades para a integração de tratamentos convencionais com estratégias inovadoras, enfatizando a importância da coevolução e da imunomodulação.

Desta forma, espera-se que o conteúdo deste capítulo contribua para o avanço do conhecimento e inspire novas discussões e pesquisas que integrem abordagens multidisciplinares, envolvendo imunologia, biologia molecular, e ensaios clínicos. A contínua investigação nessa área abre caminho para inovações terapêuticas e preventivas que poderão transformar o manejo das helmintíases e de doenças associadas em âmbito global.

Este estudo tem como objetivo abordar os intrincados mecanismos imunológicos desenca-



deados durante as infecções helmínticas, abordando os principais componentes da resposta imune inata e adaptativa, as estratégias de evasão e modulação do sistema imune pelos parasitas, a imunopatologia associada, os efeitos imunomodulatórios dos helmintos em comorbidades e as perspectivas futuras para o desenvolvimento de intervenções, como vacinas e imunoterapias.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Medline. Foram utilizados os descritores: "*helminths*", "*helminth infections*", "*immune response*", "*immunoregulation*", "*immunotherapy*" e termos de busca como "*helminth infection immune response*", "*Th2 immunity helminths*", "*eosinophils parasitic infection*", "*helminth immune evasion*" e variantes em português. Desta busca, foram encontrados 52 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão envolveram a seleção de artigos de revisão e pesquisas originais, nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2015 a 2025 disponibilizados na íntegra e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, descrevendo a resposta imunológica aos principais helmintos humanos. Foram priorizadas publicações recentes para refletir o estado atual do conhecimento, complementando com estudos clássicos quando necessário. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa

para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva abordando, de forma didática, os principais mecanismos imunológicos envolvidos nas infecções por helmintos, desde a ativação da resposta inata e adaptativa até as estratégias elegantes, porém prejudiciais, empregadas pelos parasitas para garantir sua sobrevivência; além de discutir avanços em vacinas e imunoterapias.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### A resposta imune contra helmintos: o domínio da imunidade tipo 2

Diferentemente da resposta imune a vírus e bactérias intracelulares, que é predominantemente do tipo 1 (Th1), ou a bactérias extracelulares e fungos, que pode envolver respostas Th17, a defesa contra helmintos é classicamente orquestrada pela resposta imune do tipo 2 (Th2). Essas respostas "Th2 típicas" são evolutivamente conservadas e criam um ambiente inflamatório focalizado nas superfícies de barreira (intestino, pele, pulmões) onde os helmintos residem, promovendo mecanismos de expulsão ou contenção do parasita, além de reparo tecidual (MAIZELS & GAUSE, 2023; FINLAY *et al.*, 2023; HENRY *et al.*, 2017).

### Resposta imune inata: reconhecimento inicial e ativação da resposta Th2

O sistema imune inato é o primeiro a encontrar o helminto ou seus produtos. Os helmintos, em virtude de seu tamanho e estrutura complexa, desafiam os mecanismos de fagocitose típicos da imunidade inata. Por serem organismos de grande porte, não podem ser imediatamente internalizados por macrófagos ou neutrófilos. Em vez disso, sua presença ativa respostas mediadas por células como eosinófilos, mastócitos e basófilos. Essas células são recrutadas e ativadas principalmente por meio da via Th2, que, ao ser estimulada, promove a produção de

mediadores como histamina e enzimas proteolíticas, os quais contribuem para a tentativa de eliminação dos parasitas (GAZZINELLI-GUI-MARÃES & NUTMAN, 2018; MOTRAN *et al.*, 2018).

Além deste cenário, receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) presentes em células do sistema imune, como células dendríticas (DCs), macrófagos e células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2s), desempenham papel fundamental na detecção de moléculas associadas a patógenos (PAMPs) presentes na superfície dos helmintos, como glicanos complexos e lipofosfoglicanos, iniciando cascatas de sinalização que culminam na produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (TSUBOKAWA, 2023; BOUCHERY *et al.*, 2019). A natureza desses PAMPs e o microambiente de citocinas (por exemplo, IL-25, IL-33 e linfopoietina estromal tímica - TSLP, liberadas por células epiteliais danificadas) instruem as DCs a promover a diferenciação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> virgens em células T auxiliares do tipo 2 (Th2). As ILC2s também são fontes precoces e potentes de citocinas do tipo 2. Todavia, devido às adaptações evolutivas dos helmintos, a magnitude e a eficiência dessa resposta inata podem ser atenuadas, favorecendo o estabelecimento da infecção (MAIZELS & GAUSE, 2023; TSUBOKAWA, 2023).

### **Resposta imune adaptativa: enfoque na estimulação Th2**

A resposta adaptativa aos helmintos é caracteristicamente inclinada para o perfil Th2, cuja ativação é crucial para a contenção destes parasitas. Neste contexto, pode-se destacar como elementos da resposta imune adaptativa: citocinas, células efectoras e imunoglobulina E (IgE).

### *Citocinas*

Células T auxiliares Th2 ativadas produzem e secretam interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13), consistindo em evento central na orquestração do ambiente imunológico favorável à reação contra helmintos. A IL-4 é a citocina prototípica da resposta Th2. Induz a diferenciação de mais células Th2 (autoamplificação), promove a troca de classe de isotipo para IgE em linfócitos B, ativa macrófagos para o fenótipo alternativamente ativado (M2) expressando arginase-1 e estimula a proliferação de mastócitos. A IL-5 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento, recrutamento, ativação, diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos, uma linhagem celular crucial na defesa anti-helmíntica. A IL-13 compartilha muitas funções com a IL-4 devido ao uso de um componente receptor comum (IL-4R $\alpha$ ). A IL-13 é particularmente importante para a indução da produção de muco pelas células caliciformes, o aumento da contratilidade da musculatura lisa (mecanismos de "varredura e expulsão" ou "*weep and sweep*"), a ativação de macrófagos M2 e a promoção da fibrose em infecções crônicas. Assim, a IL-13 atua na remodelação tecidual e potencializa a resposta anti-helmíntica (FINLAY *et al.*, 2023; HENRY *et al.*, 2017; HAMMAD & LAMBRECHT, 2015).

Outras citocinas, como a IL-9, também produzida por células Th2 (e Th9), contribuem para a expansão de mastócitos e a produção de muco. A IL-10 e o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), embora classicamente associados à regulação, podem ser produzidos em contextos de tipo 2 e influenciar a cronicidade e a patologia de infecções helmínticas (WYNN, 2015).

### *Células efetoras da resposta anti-helmíntica e IgE*

Na imunidade anti-helmíntica, a resposta Th2 mobiliza um arsenal de células efetoras. Os eosinófilos desempenham papel central: essas células sanguíneas e teciduais granuladas respondem fortemente a infecções helmínticas e alergias. Sob estímulo de IL-5 e quimiocinas como a eotaxina (CCL11), os eosinófilos são recrutados e migram para os sítios de parasitismo, onde liberam suas proteínas catiônicas: proteína básica principal (MBP), proteína catiônica eosinofílica (ECP), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) e peroxidase eosinofílica (EPO). Elas são liberadas no microambiente infectado e exercem efeitos citolíticos sobre os helmintos, sendo capazes de danificar diretamente a superfície de larvas e adultos dos helmintos (FINLAY *et al.*, 2023; YASUDA & KURODA, 2019; TWEYONGYERE *et al.*, 2016). Os eosinófilos também participam da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), mediada por IgE ou IgG, contra a superfície do parasita. A presença elevada de eosinófilos é frequentemente correlacionada à eficácia da resposta imune em infecções helmínticas (TWEYONGYERE *et al.*, 2016).

Mastócitos e basófilos, por sua vez, expressam altas quantidades de receptores de alta afinidade para IgE (FcεRI) em sua superfície e contêm grânulos ricos em histamina e citocinas Th2 (como IL-4). A ligação cruzada destes receptores por antígenos helmínticos multivalentes desencadeia a degranulação, liberando mediadores pré-formados (histamina, proteases neutras) e sintetizados de novo (leucotrienos, prostaglandinas, citocinas). Esses mediadores amplificam a resposta Th2, aumentam a permeabilidade vascular, recrutam e ativam outras células imunes, como os eosinófilos, promovem a

contração da musculatura lisa e contribuem para a inflamação e expulsão do parasita. Basófilos, especificamente, também podem apresentar antígenos e fornecer IL-4 precocemente, promovendo a diferenciação Th2 (OBATA-NI-NOMIYA *et al.*, 2020; MUKAI *et al.*, 2017). Em resumo, eosinófilos, mastócitos, basófilos e IgE atuam em sinergia para atacar helmintos extracelulares, seja por danos diretos ou por amplificação da resposta inflamatória do tipo 2.

Macrófagos alternativamente ativados (M2) induzidos por IL-4 e IL-13 têm funções complexas. Eles podem participar da encapsulação e morte de alguns parasitas, mas também estão envolvidos no reparo tecidual e na supressão da inflamação, o que pode, paradoxalmente, favorecer a persistência do helminto e contribuir para a fibrose crônica (FINLAY *et al.*, 2023).

Os linfócitos B são induzidos pelas IL-4 e IL-13 a realizar a troca de classe de isotipo para a produção de anticorpos IgE. A IgE específica para antígenos de helmintos se liga aos FcεRI em mastócitos, basófilos e eosinófilos, "armando" estas células para uma rápida resposta após novo contato com o antígeno. A IgE é crucial para a degranulação de mastócitos e basófilos, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios e de citocinas que intensificam a resposta imune, bem como para a ADCC mediada por eosinófilos, contribuindo para a destruição ou contenção dos parasitas (LEKKI-JÓŹWIAK & BAŃSKA, 2023).

A interação entre essas células e mediadores cria um ambiente hostil ao parasita, embora, em muitos casos, a resposta adaptativa não seja suficiente para eliminação completa da infecção, levando à cronicidade que caracteriza muitas helmintíases.

### **Mecanismos de evasão e modulação imune por helmintos**

No decorrer da coevolução, para sobreviver por longos períodos no hospedeiro imunocompetente, os helmintos desenvolveram sofisticadas estratégias para escapar ou manipular a resposta imune. Essas estratégias combinadas fazem com que muitos helmintos estabeleçam infecções crônicas de longa duração, frequentemente assintomáticas, apesar de uma resposta imune detectável e do grande porte do parasita (WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020; GAZZINELLI-GUIMARÃES & NUTMAN, 2018). Em outras palavras, o parasita simultaneamente ativa a resposta protetora do tipo 2 e implementa um “sistema de freios” imunológicos que o protege da eliminação completa. Entre os principais mecanismos de evasão imunológica dos helmintos estão:

1. **Mimetismo molecular e mascaramento antigênico:** alguns helmintos expressam moléculas semelhantes às do hospedeiro em sua superfície ou adquirem moléculas do hospedeiro, como albumina ou grupos sanguíneos, tornando-se menos “visíveis” ao sistema imune. Além disso, certos helmintos podem alterar seus antígenos de superfície ao longo do tempo ou durante diferentes estágios de desenvolvimento, ou mesmo perder seu tegumento externo para evadir o reconhecimento pelo sistema imunológico. Essa variação antigênica permite que os helmintos escapem da memória imune do hospedeiro e mantenham um ciclo crônico da infecção (CHULANETRA & CHAICUMPA, 2021; WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020)

2. **Secreção de produtos imunomoduladores (ESPs):** os helmintos secretam uma vasta gama de moléculas (proteínas, glicoproteínas, lipídios) que interferem ativamente na sinalização imunológica e em múltiplas etapas da resposta imune. Estes ESPs podem inibir a ativação e

maturação de células efectoras, como as células dendríticas, ou podem modular o perfil de citocinas para favorecer uma resposta menos agressiva. Além disso, essas moléculas podem atuar na inibição da apresentação de antígenos, induzir a apoptose de células imunes efectoras, degradar anticorpos ou componentes do complemento e neutralizar espécies reativas de oxigênio. Alguns ESPs podem inibir diretamente a quimiotaxia, adesão ou funções citotóxicas de neutrófilos e eosinófilos, ou modular a ativação de macrófagos (VARYANI *et al.*, 2023; WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020).

3. **Indução de respostas regulatórias:** componentes dos helmintos promovem ativamente a expansão e/ou diferenciação de linfócitos T reguladoras (Tregs), que produzem citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- $\beta$ . Estas citocinas suprimem as respostas efectoras Th1, Th2 e Th17, criando um ambiente anti-inflamatório que pode minimizar os danos teciduais, mas ao mesmo tempo suprime respostas efetivas que poderiam eliminar os parasitas, o que favorece a sobrevivência dos mesmos. Linfócitos B reguladores (Bregs), produtores de IL-10, também foram implicados. Esse equilíbrio delicado é decisivo na manutenção da cronicidade das helmintíases (CHULANETRA & CHAICUMPA, 2021; GAZZINELLI-GUIMARÃES & NUTMAN, 2018).

### **Imunopatologia associada às infecções por helmintos**

Apesar do aspecto protetor, a resposta imune a helmintos pode causar lesões ao próprio hospedeiro. Embora essencial para o controle parasitário, a persistência e a intensidade da resposta imune podem levar a efeitos adversos e danos teciduais, contribuindo significativamente para a patologia e morbidade associadas às helmintíases. A extensão da imunopatologia



depende da espécie do helminto, da carga parasitária, da localização da infecção e da resposta imune individual do hospedeiro. Aspectos centrais neste contexto incluem a formação de granulomas e fibrose (VARYANI *et al.*, 2023).

Em resposta à presença persistente dos parasitas, em muitas infecções helmínticas, notavelmente na esquistossomose (causada por *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*), os ovos do parasita depositados nos tecidos do hospedeiro (fígado, bexiga) induzem uma intensa reação inflamatória crônica, levando à formação de granulomas. Os granulomas são estruturas organizadas de células imunes, compostas por macrófagos, linfócitos e outras células inflamatórias, como os eosinófilos, que tentam isolar e destruir o patógeno. Embora seja um mecanismo de contenção, a formação crônica de granulomas e a subsequente deposição de colágeno por fibroblastos ativados (em parte por IL-13 e macrófagos M2) resultam em fibrose e disfunção tecidual, contribuindo para complicações clínicas. No fígado, por exemplo, os granulomas podem levar à hipertensão portal, ascite e varizes esofágicas; na bexiga, pode causar hidronefrose e aumentar o risco de câncer de bexiga. Em outras helmintíases, ocorrem formas similares de imunopatologia como nódulos pulmonares em infecções por *Paragonimus*, granulomas teciduais em onchocercose, ou fibrose intestinal por ascaridíase crônica (WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020; TWEYONGYERE *et al.*, 2016).

A cicatrização tecidual é uma consequência comum de muitas infecções helmínticas crônicas, resultante da tentativa do hospedeiro de reparar o dano no tecido induzido pelo parasita e pela inflamação persistente. Citocinas como IL-13 e TGF- $\beta$  são atores-chave neste processo, promovendo a ativação de fibroblastos e a deposição excessiva de matriz extracelular, o que

leva ao desenvolvimento de fibrose. Essa remodelação tecidual pode comprometer a função dos órgãos afetados e aumentar a morbidade associada às helmintíases (HAMMAD & LAMBRECHT, 2015).

A migração de larvas através dos tecidos, a presença física de vermes adultos em órgãos vitais e a liberação de enzimas e produtos metabólicos pelos parasitas podem causar dano tecidual direto. Indiretamente, a inflamação crônica, mesmo que modulada, pode levar a disfunções orgânicas, anemia e má absorção de nutrientes (RECKEL *et al.*, 2023; LO *et al.*, 2019).

De modo geral, o equilíbrio entre defesa contra o parasita e controle da inflamação é delicado: sem granulomas, a liberação de toxinas seria letal; porém, granulomas persistentes provocam danos teciduais irreversíveis. O **Quadro 3.1** compara alguns helmintos humanos importantes e os perfis imunológicos típicos associados a cada infecção.

Observa-se que, embora todas as infecções helmínticas desencadeiem, em maior parte, respostas Th2 e IgE, cada espécie tem particularidades no tipo de patologia imunológica e nos mecanismos de evasão. Por exemplo, *S. Mansoni* forma granulomas colagenosos e estimula macrófagos M2, enquanto nematelmintos intestinais como *Necator* provocam anemia sanguínea e podem reduzir a reatividade imune em reinfecções (JUMA AL-AMMASH *et al.*, 2024; WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020). Esses contrastes ilustram a diversidade das estratégias imunológicas envolvidas.

### **Imunomodulação induzida por helmintos e seu impacto em alergias e doenças autoimunes**

Um dos aspectos mais intrigantes da imunologia das helmintíases é a capacidade desses parasitas de induzir uma forte regulação do sis-

tema imune do hospedeiro, que limita a inflamação. Observa-se, por exemplo, expansão de linfócitos T reguladores (Tregs) e de células B

reguladoras, concomitantemente a níveis elevados de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- $\beta$  (WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020).

**Quadro 3.1** Perfil imunológico de infecções helmínticas

<b>Espécie e tipo de helminto</b>	<b>Resposta imune predominante</b>	<b>Patologia/Imunopatologia</b>	<b>Mecanismos de evasão/regulação</b>
<i>Schistosoma mansoni</i> (trematódeo)	Resposta Th2 robusta: IL-4, IL-5, IL-13; eosinofilia e altos níveis de IgE; ativação de macrófagos M2.	Formação de granulomas colagenosos ao redor dos ovos, levando a fibrose hepática e hipertensão portal.	Secreção de antígenos (ex: Omega-1) que polarizam Th2; estimula Tregs para limitar inflamação.
<i>Necator americanus</i> (nematelminto intestinal)	Resposta Th2: IL-5 e IL-13 durante migração larval; eosinofilia sanguínea; IgE elevado.	Anemia ferropriva (parasitas sugam sangue); sintomas gastrointestinais leves; em reinfeções diminuição de resposta inflamatória.	Secreção de enzimas anticoagulantes e proteases para sobrevivência; indução de IL-10/TGF- $\beta$ regulatórios (modelo humano experimental mostrou IL-10 e TGF- $\beta$ ↑).
<i>Ascaris lumbricoides</i> (nematelminto intestinal)	Resposta Th2/Th1 mista; eosinófilos e IgE específicos contra antígenos do verme adulto; IgE contra L3 larval inicial.	Larvas podem migrar pelos pulmões (larva migrans pulmonar) e causar inflamação local; adultos no intestino podem obstruir vias biliares em carga alta.	Laminina da cutícula e outros antígenos que modulam as DCs; indução de Tregs e IL-10 em infecções crônicas endêmicas (redução da alergia em cargas pesadas).
<i>Trichuris trichiura</i> (nematelminto intestinal)	Predominantemente Th2 (IL-13 é chave para expulsão); presença de IgE e eosinófilos no cólon.	Colite inflamatória em infecções volumosas (proctite e disenteria tricuriase); ou tolerância imunológica nos casos leves.	Antígenos somáticos modulam DCs para produzir IL-10; o parasita pode persistir por anos devido à resposta imune moderada.
<i>Wuchereria bancrofti</i> (nematelminto linfático)	Resposta Th2 (IL-4, IL-5), eosinofilia e IgE; porém, com forte produção de IL-10 e Tregs durante infecções crônicas.	Edema linfático progressivo (elefantíase) causado por danos nos vasos linfáticos e imunopatologia tecidual.	Wolbachia bacteriana endossimbiote estimula IL-10 e modula inflamação; antígenos helmínticos saturam receptores TLR levando à anergia imune.
<i>Echinococcus granulosus</i> (cestódeo larval)	Resposta Th2: IL-4/IL-5 e IgE elevados (cristais de Charcot-Leyden nas escórias de cistos); eosinófilos localizados.	Formação de grandes cistos hidáticos no fígado/pulmões; reações alérgicas potencialmente graves se cisto romper.	O cisto hidático produz moléculas anti-inflamatórias (glicoesfingolípídeos) que inibem Th1; estimula IL-10 e TGF- $\beta$ locais para evitar destruição do cisto.

Esses fenômenos são parte da estratégia do parasita para garantir sua sobrevivência: ele “treina” o sistema imune do hospedeiro para reagir de forma mais tolerante. Muitos helmintos secretam moléculas específicas com função regulatória; como o mimético de TGF- $\beta$  e proteínas (como cestatinas de vermes) que promovem a diferenciação de macrófagos reguladores e Tregs (SMALLWOOD *et al.*, 2017).

O resultado é um estado similar à tolerância imunológica vista em infecções virais latentes: o parasita persiste apesar da resposta imune robusta, porém, a inflamação excessiva é contida.

Em modelos murinos, quando a infecção por *S. mansoni* atinge estádios tardios, observa-se um aumento de células Treg produtoras de IL-10 no fígado, que colaboram para controlar a fibrose. Assim, a presença prolongada do helminto costuma promover uma “reprogramação” imune, na qual muitas vias inflamatórias (Th1, Th17) são suprimidas em favor de um perfil anti-inflamatório (WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020).

Os efeitos moduladores das helmintíases vão além da própria infecção, influenciando condições imunes sistêmicas do hospedeiro.



Epidemiologicamente, observou-se que populações expostas a helmintos têm menor prevalência de alergias e certas doenças autoimunes, reforçando a chamada “hipótese da higiene” que postula que a exposição a certos microrganismos e parasitas durante a evolução humana treinou o sistema imunológico a desenvolver respostas tolerantes, e que a diminuição dessa exposição em sociedades industrializadas pode ter contribuído para o aumento da prevalência de doenças inflamatórias crônicas. Por outro lado, a mesma modulação pode, em outros contextos, predispor à exacerbada produção de IgE e ao desenvolvimento de reações alérgicas (McSORLEY *et al.*, 2019). Desta forma, a interação dos helmintos com o sistema imune transcende a resposta exclusiva à infecção, exercendo impactos em outras condições clínicas.

Os mecanismos pelos quais os helmintos podem proteger contra alergias (doenças tipicamente mediadas por respostas Th2 exacerbadas) e autoimunidade (frequentemente mediadas por respostas Th1 e Th17 desreguladas) incluem o aumento da produção de IL-10 e TGF- $\beta$  e pela expansão de Tregs e Bregs, a supressão da proliferação e função de células T efectoras autorreativas ou alergênicas, a modulação da função de células apresentadoras de antígenos para um fenótipo mais tolerante e a indução de anticorpos IgG4 bloqueadores (ALGHANMI *et al.*, 2024; SMALLWOOD *et al.*, 2017).

De fato, observa-se que pessoas infectadas por helmintos produzem altos níveis de IL-10 e anticorpos IgG4 bloqueadores, que diminuem a atividade de mastócitos e eosinófilos em alergias. Testes clínicos de “terapia por helmintos” (como ingestão de ovos de *Trichuris suis*) em pacientes com doença inflamatória intestinal ou esclerose múltipla mostraram segurança e indicação de melhora dos sintomas, embora resultados sejam ainda preliminares (HOSHINA *et al.*, 2021). Em suma, a modulação imunológica

produzida por helmintos pode ter efeitos colaterais benéficos para comorbidades alérgicas e autoimunes, destacando seu potencial como fonte de novas terapias.

### **Helmintíases e microbioma intestinal**

A interação entre helmintos e a microbiota intestinal representa um campo de estudo crucial na imunologia, revelando mecanismos sofisticados de modulação da resposta imune do hospedeiro.

Estudos indicam que as infecções helmínticas alteram a composição e a diversidade do microbioma, e essas alterações, por sua vez, modulam a resposta imune tanto localmente (no intestino) quanto sistemicamente. Essa interação bidirecional não só afeta a suscetibilidade do hospedeiro a infecções e doenças inflamatórias, mas também contribui para o equilíbrio ou desequilíbrio imunológico em diversas condições clínicas (ZAISS & HARRIS, 2016).

A relação entre helmintos e microbiota é intrincada e envolve mecanismos de modulação direta e indireta. Os helmintos liberam uma variedade de moléculas excretórias e secretórias (ES) que interagem diretamente com as comunidades microbianas. Essas moléculas podem alterar o nicho intestinal, modificando a arquitetura da mucosa, influenciando a disponibilidade de nutrientes e criando microambientes que favorecem ou desfavorecem certas espécies bacterianas, secretar metabólitos e proteínas imunomoduladoras, como proteases, lipídeos e pequenas moléculas interferem na comunicação entre microrganismos e hospedeiro, promovendo uma resposta anti-inflamatória local, e interferir na barreira mucosa, onde a presença persistente de helmintos pode alterar a integridade da barreira mucosa, facilitando a translocação de microrganismos ou seus produtos, que atuam como sinais imunológicos (BROSCHOT & REYNOLDS, 2018).

Esses efeitos demonstram que os helmintos não apenas coexistem com o microbioma, mas ativamente moldam sua estrutura e função, com consequências diretas na imunidade do hospedeiro.

O microbioma, por sua vez, atua como um modulador crítico da resposta imune do hospedeiro. Os mecanismos incluem a produção de metabólitos imunomoduladores, como ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que possuem efeitos anti-inflamatórios e promovem a diferenciação de células T regulatórias (Tregs), atenuando a inflamação, a estimulação dos PRRs, onde componentes microbianos interagem com PRRs em células imunes, modulando a produção de citocinas e direcionando a natureza da resposta imune, e a estabilização da barreira mucosa, mantendo a integridade da barreira intestinal. Alterações induzidas por helmintos podem levar à disbiose, que pode exacerbar ou inibir a resposta imune local e sistêmica. Essa interação sugere que a composição e o equilíbrio do microbioma podem tanto potencializar quanto moderar os efeitos imunológicos desencadeados por infecções helmínticas (ZOU *et al.*, 2025; ZAISS & HARRIS, 2016).

A compreensão da interface entre infecções helmínticas e o microbioma abre novas possibilidades terapêuticas e preventivas ao evidenciar seu papel crucial na modulação das respostas imunológicas, tanto locais quanto sistêmicas. Esse conhecimento aponta para um cenário promissor no desenvolvimento de estratégias inovadoras, que integrem a restauração da microbiota com o uso de componentes imunomoduladores derivados dos helmintos. Tais abordagens podem ir além do tratamento das infecções, contribuindo para a prevenção de doenças inflamatórias e autoimunes e promovendo avanços significativos na medicina personalizada. Essa interação complexa reflete uma adaptação evo-

lutiva sofisticada, capaz de transformar desafios biológicos em oportunidades clínicas, com potencial para redefinir nossa compreensão das respostas imunes e da saúde global.

### **Perspectivas em vacinas anti-helmínticas**

O desenvolvimento de vacinas eficazes contra helmintos representa um desafio significativo na imunologia parasitária, apesar dos avanços na compreensão das interações parasita-hospedeiro. As principais dificuldades residem na complexidade biológica dos helmintos, que possuem ciclos de vida multifacetados e um vasto repertório antigênico, e em sua notável capacidade de imunomodulação, que lhes permite evadir a resposta imune do hospedeiro e, conseqüentemente, minar a eficácia das vacinas. Além disso, a ausência de correlatos de proteção imunológica claros e a cronicidade das infecções naturais, que raramente induzem imunidade esterilizante completa, complicam a definição de alvos vacinais (LUNA & CAMPOS, 2020).

Apesar desses obstáculos, os avanços na imunologia molecular e na biotecnologia têm impulsionado a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas, com vários candidatos promissores em estudo, especialmente para doenças como esquistossomose, ancilostomíase e ascaridíase. As estratégias atuais não visam necessariamente a imunidade esterilizante, mas a redução da carga parasitária e da morbidade associada, o que já representaria um impacto significativo na saúde pública (PERERA & NDAO, 2021).

Diversos antígenos candidatos estão sendo investigados, incluindo proteínas de superfície, enzimas e produtos de secreção/excreção (ESPs) dos parasitas. As estratégias focam em abordagens que induzam uma resposta imune tipo 2 (Th2) controlada e eficaz, ou que combinem a indução de imunidade efetora com o bloqueio dos mecanismos de imunomodulação do

parasita. É crescente a evidência de que vacinas eficazes podem precisar induzir fortemente a via IL-4/IgE/basófilo para gerar proteção (PERERA & NDAO, 2021).

Para a esquistossomose, que é um dos principais focos de pesquisa, vacinas baseadas em cercárias atenuadas por radiação UV demonstraram potencial de proteção em modelos animais. Candidatos como a proteína recombinante 28-kDa glutathione S-transferase (rSh28GST), produzida em *Saccharomyces cerevisiae* e comercializada como Bilhvax, e a proteína Sm-p80 (calpaína), têm sido avaliados em ensaios clínicos. O rSh28GST mostrou imunogenicidade e redução parcial da proliferação de vermes e viabilidade de ovos, enquanto o Sm-p80 demonstrou eficácia profilática e terapêutica em roedores e babuínos, com proteção cruzada contra diferentes espécies de *Schistosoma*. Outro antígeno promissor é a Paramiosina (Pm), que tem sido estudada para proteção contra cercárias de *S. japonicum* (LUNA & CAMPOS, 2020). Esses avanços, embora não visem a erradicação completa, podem reduzir drasticamente a morbidade e melhorar a qualidade de vida em regiões endêmicas, onde a esquistossomose afeta milhões de pessoas e é a segunda doença parasitária mais devastadora socioeconomicamente, atrás apenas da malária.

### **Imunoterapia utilizando helmintos: uma nova fronteira terapêutica**

A capacidade intrínseca dos helmintos de modular o sistema imune do hospedeiro tem aberto promissoras avenidas para o desenvolvimento de terapias inovadoras, especialmente no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes. Essa modulação, que é um mecanismo evolutivo de evasão imune dos parasitas, está sendo transformada em uma ferramenta potencial terapêutica. O interesse nessa abordagem reside no paradoxo observado em diversos estudos:

populações com infecções helmínticas crônicas frequentemente exibem uma menor incidência de doenças autoimunes e alérgicas. Essa relação sugere que a exposição controlada a produtos helmínticos poderia 'reprogramar' o sistema imunológico, ensinando-o a evitar respostas hiperativas contra componentes próprios do organismo (McSORLEY *et al.*, 2019).

Duas abordagens principais têm sido exploradas na imunoterapia baseada em helmintos:

1. Terapia com helmintos vivos: consiste na administração controlada de ovos de helmintos específicos, como *Trichuris suis*, em ensaios clínicos para condições como doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla e alergias. Embora os resultados sejam variáveis, alguns casos têm demonstrado efeitos encorajadores. No entanto, essa abordagem levanta questões éticas e de segurança, além de enfrentar resistência social (HOSHINA *et al.*, 2021).

2. Moléculas imunomoduladoras derivadas de helmintos: esta estratégia foca na identificação e caracterização de moléculas específicas secretadas ou excretadas pelos helmintos. A ideia é que essas moléculas, quando isoladas e administradas, possam mimetizar os efeitos benéficos da infecção helmíntica sem os riscos associados à infecção por um parasita vivo. A possibilidade de produzir essas moléculas de forma recombinante ou sintética abre caminho para o desenvolvimento de fármacos mais definidos, padronizados e seguros. Entre as moléculas imunomoduladoras mais estudadas, destacam-se (ALGHANMI *et al.*, 2024):

- ES-62: uma glicoproteína de *Acanthocheilonema viteae* que inibe a ativação de linfócitos B e T e modula a sinalização de receptores inflamatórios, como NF-κB e MAPK. Em modelos de artrite reumatoide experimental, a ES-62 reduziu a severidade da doença, promovendo um perfil de resposta imune menos agressivo. Pequenas moléculas análogas à sua porção de



fosforilcolina também demonstraram atividade terapêutica em modelos de artrite e lúpus.

- Omega-1: uma ribonuclease tipo T2 derivada de ovos de *S. mansoni*. Ao ser capturada por células dendríticas, a Omega-1 degrada RNA, suprimindo a produção de IL-12 e a maturação das DCs, o que favorece a diferenciação de células T CD4<sup>+</sup> para o perfil Th2, reduzindo a inflamação Th1/Th17.

- P28GST: uma glutationa-S-transferase de 28 kDa do *S. mansoni*. Em modelos de colite induzida, a vacinação com P28GST promoveu uma forte resposta Th2 eosinofílica, bloqueando respostas Th1/Th17 patogênicas e reduzindo a inflamação intestinal.

- AIP-2: uma proteína anti-inflamatória 2 de *Ancylostoma caninum*. Em modelo murino de asma alérgica, a AIP-2 suprimiu fortemente a inflamação das vias aéreas, induzindo células T reguladoras (Foxp3<sup>+</sup>) nos linfonodos mesentéricos.

Outras moléculas incluem fatores TGF- $\beta$ -like (*Heligmosomoides polygyrus*), IPSE/alpha-1 (*Schistosoma*) e proteínas inibidoras de migração celular (*A. caninum*). Coletivamente, esses produtos atuam esgotando vias inflamatórias, reprogramando células dendríticas e macrófagos, e induzindo fenótipos imuno regulatórios (BOHNACKER *et al.*, 2020).

Essa estratégia apresenta vantagens significativas: aproveita mecanismos naturais de equilíbrio imunológico, pode tratar a causa da desregulação imune e, ao ser baseada em proteínas específicas, evita os riscos de infecções helmínticas ativas. Moléculas derivadas de helmintos podem funcionar como biológicos imunorreguladores altamente focalizados, com potencial menor de efeitos colaterais sistêmicos graves em comparação a imunossuppressores tradicionais.

No entanto, existem limitações consideráveis, como a dificuldade de padronização de do-

se e composição devido à variabilidade biológica, a resistência social a ensaios com vermes vivos e a possibilidade de efeitos adversos imprevistos. A resposta clínica nos pacientes tem sido heterogênea, influenciada por fatores genéticos e do microbioma do hospedeiro (HOSHINA *et al.*, 2021; BOHNACKER *et al.*, 2020).

Apesar desses desafios, a imunoterapia baseada em helmintos representa uma abordagem revolucionária para o manejo de doenças crônicas, transformando adversidades evolutivas em aliados no combate à inflamação e à autoimunidade. A compreensão dos mecanismos imunológicos dos helmintos guiará tanto o desenvolvimento de vacinas contra essas parasitoses quanto de novas imunoterapias para doenças autoimunes e alérgicas.

## CONCLUSÃO

A compreensão dos aspectos imunológicos envolvidos nas infecções por helmintos revela a complexidade das interações entre parasita e hospedeiro. O predominante perfil Th2, aliado aos sofisticados mecanismos de evasão e modulação imunológica, evidencia como esses parasitas conseguem manter infecções crônicas, ao mesmo tempo em que desencadeiam imunopatologias que comprometem a saúde dos indivíduos afetados.

Perspectivas futuras para esta área incluem a ampliação dos estudos moleculares para identificar novos alvos imunológicos e antígenos promissores para vacinas, a exploração de moléculas imunomoduladoras dos helmintos com potencial terapêutico em doenças inflamatórias e as investigações sobre a influência das helmintoses na homeostase imunológica e sua relação com condições comórbidas, como alergias e doenças autoimunes.

É fundamental que futuras pesquisas integrem abordagens multidisciplinares, envolven-

do imunologia, biologia molecular, e ensaios clínicos, para traduzir o conhecimento adquiri-

do em estratégias efetivas de controle e manejo das helmintíases.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALGHANMI, M. *et al.* Helminth-derived proteins as immune system regulators: a systematic review of their promise in alleviating colitis. *BMC Immunology*, v. 25, p. 21, 2024. doi: 10.1186/s12865-024-00614-2.
- BOHNACKER, S. *et al.* What can parasites tell us about the pathogenesis and treatment of asthma and allergic diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 2106, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.02106.
- BOUCHERY, T. *et al.* ILC2S—trailblazers in the host response against intestinal helminths. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 623, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00623.
- BROSSCHOT, T.P. & REYNOLDS, L.A. The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity. *Mucosal Immunology*, v. 11, p. 1039, 2018. doi: 10.1038/s41385-018-0008-5.
- CHULANETRA, M. & CHAICUMPA, W. Revisiting the mechanisms of immune evasion employed by human parasites. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, p. 702125, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.702125.
- FINLAY, C.M. *et al.* T helper 2 cells control monocyte to tissue-resident macrophage differentiation during nematode infection of the pleural cavity. *Immunity*, v. 56, p. 1064, 2023. doi: 10.1016/j.immuni.2023.02.016.
- GAZZINELLI-GUIMARÃES, P.H. & NUTMAN, T.B. Helminth parasites and immune regulation. *F1000Research*, v. 7, 2018. doi: 10.12688/f1000research.15596.1.
- HAMMAD, H. & LAMBRECHT, B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*, v. 43, p. 29, 2015. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.007.
- HENRY, E.K. *et al.* Type 2 cytokine responses: regulating immunity to helminth parasites and allergic inflammation. *Current Pharmacology Reports*, v. 3, p. 346, 2017. doi: 10.1007/s40495-017-0114-1.
- HOSHINA, T. *et al.* Safety and tolerability of medicinal parasite ova (*Trichuris suis*) in healthy Japanese volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Parasitology International*, v. 85, p. 102441, 2021. doi: 10.1016/j.parint.2021.102441.
- JUMA AL-AMMASH, M.S. *et al.* Physiological and histological alterations in laboratory rabbits infected with *Necator americanus* (Nematoda: Ancylostomatidae). *Caspian Journal of Environmental Sciences*, 2024. doi: 10.22124/cjes.2024.7505.
- LEKKI-JÓŹWIAK, J. & BAŠKA, P. The roles of various immune cell populations in immune response against helminths. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 420, 2023. doi: 10.3390/ijms25010420.
- LO, N.C. *et al.* State of deworming coverage and equity in low-income and middle-income countries using household health surveys: a spatiotemporal cross-sectional study. *The Lancet Global Health*, v. 7, n. 11, 2019. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30413-9.
- LUNA, E.J.A. & CAMPOS, S.R.S.L. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, e00215720, 2020. doi: 10.1590/0102-311X00215720.
- MAIZELS, R.M. & GAUSE, W.C. Targeting helminths: the expanding world of type 2 immune effector mechanisms. *Journal of Experimental Medicine*, 2023. doi: 10.1084/jem.20221381.
- McSORLEY, H.J. *et al.* Worms: pernicious parasites or allies against allergies? *Parasite Immunology*, v. 41, e12574, 2019. doi: 10.1111/pim.12574.
- MOTRAN, C.C. *et al.* Helminth infections: recognition and modulation of the immune response by innate immune cells. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 664, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.00664.
- MUKAI, K. *et al.* Differences in the importance of mast cells, basophils, IgE, and IgG versus that of CD4+ T cells and ILC2 cells in primary and secondary immunity to *Strongyloides venezuelensis*. *Infection and Immunity*, v. 85, 2017. doi: 10.1128/IAI.00053-17.
- OBATA-NINOMIYA, K. *et al.* Basophils and eosinophils in nematode infections. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 583824, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.583824.
- PERERA, D.J. & NDAO, M. Promising technologies in the field of helminth vaccines. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 711650, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.711650.
- RECKEL, L.O. *et al.* Fisiopatologia da síndrome de Loeffler: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, p. 7847, 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n2-270.
- SMALLWOOD, T.B. *et al.* Helminth immunomodulation in autoimmune disease. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 453, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00453.



- TSUBOKAWA, D. Immunomodulators secreted from parasitic helminths act on pattern recognition receptors. *Frontiers in Parasitology*, v. 1, p. 1091596, 2023. doi: 10.3389/fpara.2022.1091596.
- TWEYONGYERE, R. *et al.* Human eosinophils modulate peripheral blood mononuclear cell response to *Schistosoma mansoni* adult worm antigen in vitro. *Parasite Immunology*, v. 38, p. 516, 2016. doi: 10.1111/pim.12336.
- VARYANI, F. *et al.* Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 312, G537, 2017. doi: 10.1152/ajpgi.00024.2017.
- WIEDEMANN, M. & VOEHRINGER, D. Immunomodulation and immune escape strategies of gastrointestinal helminths and schistosomes. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 572865, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.572865.
- WYNN, T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*, v. 15, p. 271, 2015. doi: 10.1038/nri3831.
- YASUDA, K. & KURODA, E. Role of eosinophils in protective immunity against secondary nematode infections. *Immunological Medicine*, v. 42, p. 148, 2019. doi: 10.1080/25785826.2019.1697135.
- ZAIS, M.M. & HARRIS, N.L. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunology*, v. 38, p. 5, 2016. doi: 10.1111/pim.12274.
- ZOU, Y. *et al.* Helminth reshapes host gut microbiota and immunoregulation by deploying an antimicrobial program of innate immunity. *Gut Microbes*, v. 17, p. 2496447, 2025. doi: 10.1080/19490976.2025.2496447.