IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição IV

Capítulo 3

FILARIOSE: IMUNIDADE E CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

MATIAS PINHEIRO DE MACÊDO NETO[1]
ALICE POLENZ WIELEWICKI[1]
THIAGO LIMA OHSE FLÔRES SOARES[1]
IARA TERESINHA DA SILVA[1]
IZADORA LUÍZA TRAMONTINI[1]
LUCAS WIESBAUER PASETTI[1]
LUIZA SCHAEFER SCHIROKY[1]
CÉSAR AUGUSTO DOS SANTOS VIEIRA[1]
RENAN DOS SANTOS PAZ[1]
ANDREI CEZAR DAVIS[1]
PIETRO BICA BELMONTE[1]
JOÃO PEDRO FERRAZ RIBEIRO[1]
ÁQUILA ESTANLEY SOARES DE LIRA[1]
ISSIS SCOTTÁ[1]
MARIA EDUARDA JAQUES MACHADO[2]

1. Discente - Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
2. Discente - Biomedicina na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Palavras-chave
Filariose; Imunidade; Patogênese.

DOI 10.59290/978-65-6029-219-2.3

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A filariose linfática é uma doença tropical negligenciada causada por parasitas filarídeos, predominantemente *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* e *Brugia timori*. Estes helmintos são transmitidos através da picada de mosquitos infectados, como os dos gêneros Culex, Anopheles e Aedes. A doença afeta cerca de 120 milhões de pessoas globalmente, sendo caracterizada por alterações patológicas no sistema linfático, incluindo linfedema, elefantíase e hidrocele (BABU & NUTMAN, 2014).

No Brasil, a filariose linfática, também conhecida como elefantíase, é endêmica em algumas regiões, especialmente no Norte e Nordeste do país. A persistência da filariose nessas regiões está associada a condições socioeconômicas precárias, falta de saneamento básico e alta densidade populacional, que favorecem a proliferação dos mosquitos vetores e a transmissão da doença. Apesar dos esforços do Programa de Eliminação da Filariose Linfática no Brasil, lançado em 2003, algumas áreas ainda enfrentam desafios significativos para o controle e a eliminação da doença. A negligência em relação à filariose reflete na falta de investimento em infraestrutura de saúde, educação sanitária e programas de controle vetorial, especialmente nas comunidades mais pobres e periféricas. Essas regiões muitas vezes não recebem a atenção necessária para a implementação de estratégias eficazes de prevenção e tratamento, o que contribui para a manutenção da transmissão da doença.

Do ponto de vista imunológico, a filariose linfática apresenta uma complexa interação entre o parasita e o hospedeiro, caracterizada por uma modulação imunológica que permite a sobrevivência do parasita e, ao mesmo tempo, leva a uma ampla gama de manifestações clínicas. Este capítulo busca explorar em detalhes os aspectos imunológicos e patogênicos envolvidos na filariose linfática, com foco nas particularidades da doença no contexto brasileiro.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa desenvolvida em janeiro de 2025. As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed - MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). Foram utilizados os termos de pesquisa em combinação com o termo booleano "AND" através da seguinte estratégia: (lymphatic filariasis) AND (immunology).

Desta busca, foram encontrados 147 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram artigos no idioma inglês, publicados no período de 2014 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo livros e documentos, ensaio clínico, meta-análise, ensaio clínico randomizado controlado, revisão e revisão sistemática. 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 a aplicação da estratégia de pesquisa na base de dados pesquisada, foram encontrados 45 artigos. Após a verificação minuciosa dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados oito artigos na base de dados PubMed para compor a amostra do presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos imunológicos

A resposta imunológica inata é a primeira linha de defesa contra os parasitas filariais. Ela depende, sobretudo, do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) presentes nos parasitas, por meio dos

receptores de reconhecimento de padrão (PRRs). Os PRRs mais relevantes nesse contexto incluem os receptores do tipo Toll (TLRs) e os receptores do tipo Nod (NLRs), expressos por células como macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. Em estudo realizado por Joardar *et al*. (2021), constatou-se que os ligantes derivados do parasita, como glicolipídeos e proteínas estruturais, ativam vias intracelulares que resultam na produção de citocinas pró inflamatórias, como IL-6, TNF-α e IL-1β, podendo resultar em complicações como linfedema, elefantíase e outras manifestações clínicas associadas à infecção. Macrófagos e células dendríticas desempenham papéis centrais na resposta inata contra a filariose: estas células fagocíticas não apenas internalizam e processam os parasitas, mas também liberam mediadores que amplificam a resposta imunológica. A liberação de quimiocinas como CCL2 e CXCL10 é crucial para o recrutamento de outras células imunológicas ao local da infecção. Ademais, a ativação de células NK (*natural killer*) tem sido observada em fases iniciais da infecção, contribuindo para a destruição de estágios larvais do parasita.

Apesar disso, embora a resposta inata seja essencial para o controle inicial da infecção, sua ativação desregulada pode contribuir para a patogênese. A inflamação crônica causada pela presença prolongada de parasitas mortos ou moribundos nos linfonodos e vasos linfáticos pode resultar em danos teciduais e fibrose. Além do exposto, observa-se uma polarização de macrófagos para um fenótipo M2, que, embora anti-inflamatório, pode favorecer a sobrevivência do parasita. Para além do citado, os parasitas filariais ainda conseguem modular a resposta inata do hospedeiro através da liberação de moléculas que podem inibir a ativação de TLRs e suprimir a produção de citocinas inflamatórias, promovendo um ambiente imunológico de tolerância. Essa modulação é fundamental para permitir que os parasitas persistam no hospedeiro por anos, muitas vezes sem provocar sintomas graves (RAJASEKARAN *et al.*, 2017).

No que se refere à imunidade adaptativa, esta é caracterizada pela especificidade e memória imunológica, envolvendo células T e B como principais mediadoras. Na filariose linfática, a resposta adaptativa apresenta um balanço dinâmico entre a imunidade protetora e a imunossupressão induzida pelo parasita, que facilita sua persistência no hospedeiro. A subpopulação Th1, caracterizada pela produção de IFN-γ e IL-2, está associada à imunidade celular efetora contra o parasita, contribuindo para a ativação de macrófagos, facilitando a eliminação do nematoide. No entanto, na filariose linfática crônica, a resposta Th1 é frequentemente suprimida, pois há uma proeminente regulação imunológica mediada por células T regulatórias (Tregs), produtoras de IL-10 e TGF-β, que suprimem a proliferação de células T efetoras e a produção de citocinas pró-inflamatórias, promovendo a tolerância imunológica e a persistência do parasita (BABU & NUTMAN, 2014). Desse modo, a infecção filarial é predominantemente associada à polarização Th2, marcada pela produção de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, citocinas que promovem a ativação de eosinófilos e a produção de imunoglobulinas (especialmente IgE), desempenhando um papel importante na resposta contra as microfilárias. Contudo, a resposta Th2 excessiva contribui para a formação de granulomas e danos linfáticos.

Em relação às imunoglobulinas, observa-se uma produção elevada de anticorpos IgG4 e IgE. O anticorpo IgG4 está associado a respostas imunossupressoras, muitas vezes correlacionadas com a diminuição da inflamação patológica, pois, ao competir com outros anticorpos para se

ligar aos antígenos parasitários, bloqueia respostas efetoras prejudiciais. Já a IgE desempenha um papel na ativação de mastócitos e eosinófilos, que se mostraram essenciais para a defesa contra as microfilárias (EHRENS *et al.*, 2022). Apesar disso, o parasita induz a ativação policlonal de células B, resultando na produção de grandes quantidades de anticorpos não específicos. Esse mecanismo não apenas distrai o sistema imunológico de respostas específicas, mas também contribui para a disfunção das células B (BABU & NUTMAN, 2014). No aspecto da memória imunológica, embora a imunidade adaptativa seja essencial para a sua ocorrência, na filariose linfática essa memória é frequentemente modulada pela citada imunossupressão parasitária. Estudos demonstram que, mesmo após a eliminação do parasita por tratamento, a resposta adaptativa pode permanecer suprimida, sugerindo efeitos duradouros da infecção crônica sobre o sistema imunológico do hospedeiro (MANGANO & MODIANO, 2014).

Patogênese e consequências clínicas

A filariose linfática pode ser causada por três nematódeos diferentes, sendo eles *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*. Contudo, a infecção por *W. bancrofti* representa 90% dos casos de filariose linfática. As larvas infecciosas, liberadas pelos mosquitos nos tecidos através da ferida causada por sua picada, desenvolvem-se nos vasos linfáticos em adultos machos e fêmeas, os quais se acasalam e liberam sua prole, as microfilárias, na corrente sanguínea. Nesse sentido, a transmissão da doença ocorre quando os mosquitos picam indivíduos infectados e adquirem as microfilárias (BABU & NUTMAN, 2014).

Além disso, as bactérias Wolbachia são fundamentais para a progressão da doença. Elas infectam as filárias, contribuindo para a patogênese da doença, uma vez que são indispensáveis para a sobrevivência e reprodução dos nematódeos (EHRENS *et al.*, 2022).

Devido à lenta evolução da doença, muitos indivíduos podem ter uma infecção assintomática. Entretanto, as respostas imunes levam alguns ao desenvolvimento da patologia, a qual pode ser crônica (linfedema, hidrocele e elefantíase), aguda (adenolinfagite) ou sistêmica (eosinofilia tropical pulmonar) (MANGANO & MODIANO, 2014).

Com a morte dos parasitas, inicia-se a inflamação com episódios de linfangite (inflamação dos vasos linfáticos) e linfadenite (inflamação dos linfonodos), acompanhadas de febre, dor de cabeça, mal-estar e dor e vermelhidão na região atingida. Quando há ruptura dos vasos linfáticos, ocorre o extravasamento de linfa (linfedema). Esse linfedema crônico pode evoluir para elefantíase em cerca de 10 a 15 anos, a qual acomete principalmente os membros inferiores e a região escrotal. A eosinofilia pulmonar tropical, por sua vez, é o aumento de IgE total e marcante elevação do número de células inflamatórias em infiltrados pulmonares, em especial eosinófilos (importantes na defesa contra parasitos helmínticos) e macrófagos.

O quadro de elefantíase, em específico, diminui drasticamente a qualidade de vida e a mobilidade das pessoas, bem como sua independência para realizar atividades básicas. Essa consequência clínica vai muito além do prejuízo físico, visto que pode gerar danos também à saúde mental. Os indivíduos acometidos com essa sequela da filariose linfática são estigmatizados na sociedade, não conseguem trabalhar ou engajar socialmente como uma pessoa saudável, logo, sofrem mentalmente por causa de tais limitações (TON *et al.*, 2015).

Tratamento

Atualmente, o tratamento recomendado pela OMS para filariose consiste na administração de ivermectina, albendazol e dietilcarbamazina em áreas não endêmicas para oncocercose ou loíase. A ivermectina e a dietilcarbamazina possuem efeito microfilaricida e inibem temporariamente a embriogênese de vermes fêmeas adultas; o albendazol, por sua vez, atua interrompendo a polimerização da β-tubulina e, consequentemente, a formação de microtúbulos em helmintos. Assim, este medicamento anti-helmíntico de amplo espectro não é usado especificamente para tratar a filariose, mas é eficaz contra outros nematódeos e cestódios. Isoladamente, o albendazol tem pouco efeito sobre as microfilárias e as filárias adultas. Portanto, observa-se que a atual recomendação da OMS enfrenta limitações para eliminar especificamente a filariose (EHRENS *et al.*, 2022).

Entretanto, visto que a reprodução e a sobrevivência das filárias é dependente das bactérias Wolbachia, foi desenvolvida a terapia anti-Wolbachia, a qual utiliza antibióticos, como a doxiciclina, para eliminar tais bactérias. Com isso, ocorre a esterilização dos vermes adultos e a redução progressiva das microfilárias, contribuindo para a interrupção da transmissão da doença. Porém, apesar da eficácia comprovada da doxiciclina, seu uso em larga escala enfrenta desafios logísticos – como o tratamento prolongado de 4 a 6 semanas e a contraindicação para crianças menores de 8 anos e grávidas. Para superar essas limitações, o consórcio anti-Wolbachia (A-WOL) tem trabalhado no desenvolvimento de novos medicamentos que reduzam o período de tratamento para sete dias ou menos e sejam seguros para populações excluídas. Ensaios clínicos demonstram que combinações de medicamentos podem encurtar a duração do tratamento sem comprometer sua eficácia, tornando essas estratégias mais viáveis para a administração em massa em comunidades afetadas (TAYLOR *et al.*, 2013).

Além disso, a terapia anti-Wolbachia apresenta benefícios adicionais no manejo da morbidade associada à filariose, como a redução da severidade do linfedema em pacientes tratados em 6 semanas, com 200 mg/dia de doxiciclina. Estudos de longo prazo mostraram que mesmo após quatro anos do tratamento com doxiciclina, houve diminuição significativa na prevalência e na carga microfilarial em comparação com estratégias baseadas apenas no uso de ivermectina. Esses avanços reforçam o potencial da doxiciclina e de novas terapias em desenvolvimento como ferramentas complementares aos programas globais de eliminação da filariose, especialmente em áreas onde as estratégias convencionais enfrentam limitações (RISCH *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Em suma, a filariose linfática é uma doença tropical negligenciada que atualmente afeta milhões de pessoas, resultando em impactos físicos, sociais e econômicos significativos. A interação específica entre o parasita e o sistema imunológico do hospedeiro favorece tanto a persistência da infecção no hospedeiro quanto o desenvolvimento de manifestações debilitantes, como linfedema e elefantíase. A compreensão dos mecanismos imunológicos e fisiopatológicos envolvidos é essencial para aprimorar estratégias terapêuticas e prevenir a progressão da doença.

Avanços recentes, como a terapia anti-Wolbachia, têm demonstrado potencial na redução da carga parasitária e no controle da transmissão, ampliando as possibilidades de tratamento. Apesar disso, muitos desafios ainda persistem, exigindo investimentos contínuos em pesquisa,

diagnóstico e políticas de saúde pública. O progresso científico nessa área é fundamental para a eliminação da filariose linfática e para a melhoria da qualidade de vida das populações afetadas, sendo essa revisão indispensável para auxiliar na disseminação de tratamento e manejo correto pelos profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BABU, S. & NUTMAN, T.B. Immunology of lymphatic filariasis. Parasite Immunology, v. 36, p. 338, 2014. doi: 10.1111/pim.12081.

EHRENS, A. *et al*. Eosinophils in filarial infections: inducers of protection or pathology? Frontiers in Immunology, v. 13, p. 983812, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.983812.

JOARDAR, N. *et al*. A review on the interactions between dendritic cells, filarial parasite and parasite-derived molecules in regulating the host immune responses. Scandinavian Journal of Immunology, v. 93, e13001, 2021. doi: 10.1111/sji.13001.

MANGANO, V.D. & MODIANO, D. Host genetics and parasitic infections. Clinical Microbiology and Infection, v. 20, p. 1265, 2014. doi: 10.1111/1469-0691.12793.

RAJASEKARAN, S. *et al*. TLR specific immune responses against helminth infections. Journal of Parasitology Research, 2017. doi: 10.1155/2017/6865789.