

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO V

Capítulo 3

SÍNDROME DE LOEFFLER: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E FISIOPATOLOGIA PARASITÁRIA

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

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

2. Docente - Centro Universitário Christus-Unichristus.

Palavras-chave

Síndrome de Loeffler; Imunologia; Helmintos.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.3

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

MÉTODO

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

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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos imunológicos dos eosinófilos

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

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

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

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

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

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

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

Reação eosinofílica na síndrome de Loeffler

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

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

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

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

Fisiopatologia do ciclo pulmonar e aspectos clínicos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSÃO

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

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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