



Relação entre Microbiota Intestinal e Parasitos

Relationship between Gut Microbiota and Parasites

Camila Paes Heringer

Centro Universitário: UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0003-6206-0260>.

Lísia Novais Prata

Centro Universitário: UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0008-8975-1471>.

Júlia Cândido Coura

Centro Universitário: UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0002-9648-5665>.

Ana Carolina Rodrigues de Souza

Centro Universitário: UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0005-5592-9209>.

Douglas Garcia Ribeiro

Centro Universitário: UNIFACIG. <http://lattes.cnpq.br/5824855876160931>.

Pedro Igor Soares dos Santos

Centro Universitário: UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0003-3507-6777>.

Filipe Maia Sales

Centro Universitário: UNIFACIG. <https://orcid.org/0009-0001-5476-2057>.

Rafael Luiz da Silva Neves

Instituto René Rachou – Fiocruz Minas. <https://orcid.org/0000-0001-5214-4709>.

Resumo: A microbiota intestinal desempenha papel central na manutenção da homeostase, atuando na digestão, proteção contra patógenos e modulação do sistema imune. Infecções parasitárias por helmintos e protozoários podem alterar significativamente a composição e a função desse ecossistema, influenciando a susceptibilidade do hospedeiro, a intensidade da resposta imune e a evolução clínica da infecção. Evidências recentes mostram que helmintos tendem a aumentar a diversidade microbiana e estimular a produção de ácidos graxos de cadeia curta, promovendo expansão de células T reguladoras e induzindo um estado anti-inflamatório. Em contrapartida, protozoários como *Entamoeba histolytica* frequentemente reduzem a diversidade bacteriana, comprometem a integridade epitelial e favorecem processos inflamatórios. A interação entre parasitas e microbiota pode tanto favorecer o hospedeiro quanto auxiliar a sobrevivência do parasita, destacando uma relação dinâmica e bidirecional. Essas interações influenciam mecanismos metabólicos, como glicólise e oxidação de ácidos graxos, além da secreção de moléculas imunomoduladoras por parasitas, que favorecem a evasão imune e podem contribuir para a cronicidade das infecções. A compreensão desse eixo parasita-microbiota-hospedeiro permite visão integrada do processo infeccioso e abre perspectiva para terapias moduladoras da imunidade e estratégias que preservem o equilíbrio microbiano intestinal, consolidando-se como campo promissor em doenças infecciosas e autoimunes.

Palavras-chave: microbiota intestinal; infecções parasitárias; disbiose; imunomodulação; homeostase intestinal.

Abstract: The gut microbiota plays a fundamental role in maintaining homeostasis by regulating nutrient metabolism, epithelial integrity, immune responses, and protection against pathogens. Parasitic infections caused by helminths and protozoa profoundly influence this complex microbial ecosystem, affecting host susceptibility, inflammatory balance, and clinical

outcomes. Evidence indicates that helminths often increase microbial diversity and stimulate the production of short-chain fatty acids (SCFAs), promoting the expansion of regulatory T cells and inducing an anti-inflammatory state that favors parasite persistence. Conversely, protozoa such as *Entamoeba histolytica* tend to reduce microbiota diversity, disrupt epithelial barriers, and enhance pro-inflammatory responses, thereby contributing to tissue damage and disease severity. These bidirectional interactions are additionally mediated by parasite-derived molecules capable of modifying host immunometabolism, blocking inflammatory signaling pathways, and manipulating both innate and adaptive immune responses. Understanding the microbiota–parasite–host axis highlights the dual nature of parasitic infections: while they can cause significant morbidity, their immunomodulatory capacity also reveals therapeutic potential for inflammatory and autoimmune diseases. By contextualizing microbial balance and immunoregulation in parasitic infections, this study underscores the importance of integrative approaches in infectious disease research and positions microbiota-targeted interventions as a promising strategy for future therapeutic development.

Keywords: gut microbiota; parasitic infections; dysbiosis; immune modulation; intestinal homeostasis.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal exerce papel fundamental na absorção, no metabolismo de nutrientes, na proteção contra patógenos e na regulação das respostas do sistema imunológico (Hu *et al.*, 2025). Parasitos intestinais, como helmintos e protozoários, exercem grande impacto na saúde global, uma vez que o trato gastrointestinal constitui o principal local de residência desses microrganismos (Grondin *et al.*, 2024). Tais infecções podem modificar a composição e a abundância da microbiota e, por meio da modulação imunológica, interferir na integridade da barreira intestinal e na função imune, estando essas interações fortemente associadas ao surgimento de diversas doenças (Hu *et al.*, 2025).

Sabe-se que as infecções por helmintos afetam atualmente mais de dois bilhões de indivíduos em escala global, com um predomínio em áreas em que há maior vulnerabilidade socioeconômica e carência de serviços de saúde (Oyesola *et al.*, 2022). Entre os principais estão os helmintos transmitidos pelo solo (STH), que incluem lombrigas (*Ascaris lumbricoides* e *Strongyloides stercoralis*), oxiúros (*Enterobius vermicularis*) entre outros, que costumam provocar infecções intestinais crônicas de longa duração em adultos (Kupritz *et al.*, 2021). As infecções intestinais causadas por protozoários mais comuns incluem criptosporidiose (*Cryptosporidium* spp.), balantidíase (*Balantidium coli*), giardíase (*Giardia lamblia*) e amebíase (*Entamoeba histolytica*), em que os distúrbios gástricos resultam principalmente em desnutrição, diarreia grave, náuseas e vômitos, representando um sério risco à saúde (Grondin *et al.*, 2024).

O desfecho da infecção parasitária é amplamente determinado pelos mecanismos de defesa do hospedeiro, uma vez que desencadeiam respostas imunes, como as do tipo 2, geradas por helmintos, além da ativação de mecanismos específicos em tecidos ou de forma sistêmica, dependendo da espécie do parasita, de modo que a coordenação dessas respostas em nível sistêmico costuma ser

essencial para a proteção do hospedeiro (Douglas *et al.*, 2021). Ademais, parasitas podem manipular o imunometabolismo, como a glicólise ou oxidação de ácidos graxos, nas células hospedeiras (Chen *et al.*, 2021). Assim, este estudo tem como objetivo avaliar a relação entre a microbiota intestinal e infecções parasitárias, discutindo como o desequilíbrio do microbioma pode influenciar o risco de infecção e a resposta imunológica do hospedeiro.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão sistemática de artigos obtidos na base de dado PubMed. Foram utilizados os descritores “Parasitic Infections”, “Protozoan Infections OR Helminths”, “Host Microbial Interactions” e “Immune Response”, consultados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (*DECS/MESH*) e combinados com o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão abrangeram artigos sobre a relação entre microbiota intestinal e parasitos, bem como condutas terapêuticas, nas línguas português, inglês ou espanhol, publicados entre os anos de 2020 e 2025. Foram excluídos artigos opinativos, estudos em animais e não diretamente relacionados à temática. Do total de 174 trabalhos encontrados foram excluídos aqueles não são relacionados diretamente à temática. A seleção inicial foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, excluindo-se os que não se enquadravam ao escopo da revisão. Ao final, 77 artigos foram selecionados, lidos na íntegra e analisados com base na sua relevância para os objetivos desta revisão.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A microbiota: Determinante do Risco de Infecção e Sobrevida Parasitária

A microbiota intestinal representa um dos componentes mais complexos e dinâmicos do corpo humano, exercendo papel central na manutenção da homeostase e na defesa contra agentes infecciosos. Nos últimos anos, tornou-se evidente que a interação entre microbiota e parasitas vai muito além de uma simples convivência — trata-se de uma relação simbiótica, por vezes cooperativa, por vezes competitiva, capaz de definir o curso de uma infecção e o destino do hospedeiro (Burgess *et al.*, 2017). Essa interação, multifatorial por natureza, envolve desde a modulação da resposta imune até a influência direta no ciclo de vida e na virulência dos parasitas intestinais (Grondin *et al.*, 2024).

A presença de uma microbiota complexa e funcional é essencial para a integridade das barreiras mucosas e para o funcionamento adequado do sistema imune inato. A mucina, os peptídeos antimicrobianos e a motilidade intestinal são elementos fortemente influenciados pelas bactérias comensais, que atuam na regulação da secreção epitelial e na renovação celular do epitélio intestinal (Hu

et al., 2025). Quando ocorre disbiose — ou seja, um desequilíbrio quantitativo ou qualitativo dessas populações bacterianas — o hospedeiro se torna mais vulnerável à invasão de parasitos como *Heligmosomoides polygyrus* e *Entamoeba histolytica* (Uddin *et al.*, 2021).

Estudos recentes reforçam que a microbiota não atua apenas como barreira física ou bioquímica, mas também como um regulador imunológico ativo. Metabólitos bacterianos, especialmente os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), têm sido associados à redução de processos inflamatórios e à modulação de linfócitos T reguladores, o que confere um equilíbrio entre defesa e tolerância imunológica (Burgess *et al.*, 2017). De forma semelhante, compostos derivados do triptofano, como os indóis, mostraram capacidade de atenuar o desenvolvimento parasitário, sugerindo que a microbiota interfere diretamente na adaptação e sobrevivência dos helmintos no intestino (Grondin *et al.*, 2024).

Além disso, fatores genéticos e ambientais do hospedeiro influenciam fortemente como a microbiota molda a resposta imune frente a infecções helmínticas. A suscetibilidade ou resistência à infecção parece resultar da combinação entre variabilidade genética, dieta e exposição microbiana prévia, demonstrando que o tripé genótipo–ambiente–microbiota define, em grande parte, a resposta imune a parasitas intestinais (Oyesola *et al.*, 2022). Essa interação tridimensional é particularmente evidente em modelos de *H. polygyrus*, nos quais determinadas linhagens de camundongos exibem respostas mais eficazes à infecção dependendo da composição microbiana intestinal (Kasal *et al.*, 2024).

No caso da amebíase, a microbiota tem papel duplo: enquanto algumas espécies bacterianas conferem resistência ao parasito, outras podem facilitar sua adesão e invasão da mucosa (Uddin *et al.*, 2021). Os mecanismos de proteção envolvem a ativação da imunidade inata, com produção de espécies reativas de oxigênio e recrutamento de neutrófilos, mas também dependem da integridade do epitélio intestinal, mantida por uma microbiota saudável (Uddin *et al.*, 2021). Assim, a desorganização dessa comunidade microbiana pode comprometer tanto a barreira física quanto a imunológica, criando um ambiente favorável à infecção.

De forma geral, as evidências apontam que a microbiota intestinal atua como um verdadeiro “órgão imunológico”, promovendo não apenas resistência, mas também calibrando o sistema imune para evitar reações exacerbadas. Essa função reguladora é fundamental para a homeostase e para a prevenção de infecções parasitárias de curso grave (Burgess *et al.*, 2017; Grondin *et al.*, 2024).

Embora frequentemente vista como um aliado do hospedeiro, a microbiota também pode ser indispensável à sobrevivência e ao desenvolvimento de diversos parasitas. Certas espécies dependem de bactérias intestinais para completar fases críticas de seus ciclos de vida. Um exemplo clássico é o do nematóide *Trichuris muris*, cuja eclosão dos ovos requer a presença de *Escherichia coli* com fímbrias do tipo 1 — uma interação bacteriana específica que desencadeia o rompimento da casca do ovo (Grondin *et al.*, 2024). Nesse contexto, a microbiota deixa de ser apenas uma barreira, tornando-se um componente essencial da ecologia do parasita.

Em *E. histolytica*, por outro lado, determinadas bactérias comensais parecem aumentar sua patogenicidade ao auxiliar na resistência ao estresse oxidativo — mecanismo que permite ao protozoário sobreviver em condições inflamatórias do intestino (Unddin *et al.*, 2021). Essa associação sugere que alguns microrganismos atuam como “parceiros metabólicos” dos parasitos, fornecendo substratos ou sinalizações que favorecem sua adaptação ao ambiente intestinal.

A relação entre microbiota e parasitas também pode extrapolar o intestino, afetando respostas imunes sistêmicas. Nematóides, por exemplo, são capazes de modular a imunidade de maneira ampla, induzindo respostas anti-inflamatórias que influenciam tanto a microbiota quanto outros patógenos intestinais (Oyesola *et al.*, 2022). Essa “modulação imune cruzada” evidencia o caráter ecológico das interações no intestino, onde hospedeiro, microbiota e parasitas coexistem em um equilíbrio dinâmico (Burgess *et al.*, 2017).

A compreensão dessas relações complexas revela que, em muitos casos, a sobrevivência do parasita depende de uma microbiota funcional. A eliminação indiscriminada de bactérias — por exemplo, pelo uso prolongado de antibióticos — pode interferir diretamente no desenvolvimento de alguns helmintos e protozoários, alterando tanto a infecção quanto a resposta imune subsequente (Kasal *et al.*, 2024). Assim, a microbiota não é apenas um modulador passivo, mas um componente ativo do ecossistema parasitário.

De modo geral, as evidências reunidas sugerem que a microbiota intestinal funciona como um determinante bidirecional do desfecho das infecções parasitárias: protege o hospedeiro e, ao mesmo tempo, pode sustentar a sobrevivência dos próprios parasitas. Essa dualidade ressalta a importância de compreender as interações microbianas de forma integrada — considerando tanto os mecanismos de defesa quanto os de dependência metabólica e imunológica.

Portanto, investigar o papel da microbiota na susceptibilidade e na persistência parasitária é essencial não apenas para entender a fisiopatologia dessas infecções, mas também para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e preventivas que visem restaurar o equilíbrio entre hospedeiro, parasita e microbiota intestinal (Burgess *et al.*, 2017; Grondin *et al.*, 2024).

Disbiose Induzida por Parasitas e Reprogramação do Ecossistema

As tendências na diversidade microbiana do hospedeiro diferem notavelmente entre infecções por helmintos e infecções sintomáticas por protozoários intestinais. A infecção por helmintos intestinais tem demonstrado potencial para alterar a estrutura do microbioma, frequentemente resultando no aumento da diversidade alfa, ou seja, na diversidade dentro do indivíduo (Kupritz *et al.*, 2021; Loke *et al.*, 2022). Esse efeito é particularmente acentuado em infecções por múltiplas espécies de helmintos, e parece ser mais forte para os helmintos que residem no intestino grosso, como *Enterobius vermicularis* e *Trichuris trichiura*, espécies que exercem a maior influência na composição do microbioma fecal (Kupritz *et al.*, 2021). As alterações taxonômicas associadas à presença de helmintos

incluem o aumento da abundância de táxons comumente relatados, como as famílias *Paraprevotellaceae* e *Lachnospiraceae*, sendo esta última uma produtora de butirato com possíveis implicações na saúde intestinal e modulação imunológica.

A infecção por *Trichuris*, em especial, tem sido positivamente associada com os gêneros *Treponema sp.*, *Anaerovibrio sp.*, com a família Rikenellaceae RC9 e com diversas espécies de *Prevotellaceae*. Em contraste, infecções sintomáticas por protozoários, exemplificadas pela amebíase causada pela *Entamoeba histolytica*, apresentam o padrão oposto, caracterizado pela redução da diversidade microbiana (Kupritz *et al.*, 2021; Uddin *et al.*, 2021). Crianças com amebíase sintomática por *E. histolytica* demonstram um índice de diversidade de Shannon substancialmente menor no microbioma fecal em comparação àquelas com infecções assintomáticas. Além disso, análises do material fecal revelaram uma redução dos gêneros *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Eubacterium* e *Campylobacter*, e um aumento significativo do grupo das *Bifidobacterium* (Uddin *et al.*, 2021). Esses achados reforçam a noção de que os helmintos e protozoários intestinais exercem efeitos divergentes sobre o ecossistema microbiano intestinal, refletindo distintas interações entre o parasita e o sistema imune do hospedeiro (Kupritz *et al.*, 2021; Uddin *et al.*, 2021; Loke *et al.*, 2022).

O ambiente intestinal é profundamente modulado pela presença de parasitas, resultando em alterações fisiológicas e metabólicas significativas, com impactos notáveis na comunidade microbiana e na imunidade do hospedeiro (Kasal *et al.*, 2024). A infecção por helmintos intestinais tem a capacidade de modificar a estrutura da comunidade microbiana, promovendo um rearranjo taxonômico e o colapso do gradiente microbiano. Em indivíduos não infectados, a microbiota apresenta um gradiente natural definido pela variação de espécies dentro da classe Bacteroidia; contudo, em infecções helmínticas observa-se o colapso desse gradiente, caracterizado pelo predomínio de *Firmicutes* e *Clostridia*, incluindo famílias como *Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae* e *Christensenellaceae*. Este colapso reflete uma mudança de enterótipo do tipo 1 para o tipo 3, que possui implicações biológicas na saúde do hospedeiro (Kupritz *et al.*, 2021).

A modulação da comunidade microbiana pelos helmintos está intimamente associada à alteração da produção de metabólitos, em especial dos ácidos graxos de cadeia curta. Helmintos, particularmente em infecções crônicas, induzem uma mudança metabólica microbiana que leva ao aumento da produção de AGCC. Estudos com o helminto extraintestinal *Echinococcus multilocularis* demonstraram que a infecção altera significativamente o metabolismo microbiano, elevando os níveis de acetato, propionato e butirato nas fezes (Kupritz *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2023). O aumento na produção de AGCC, observado tanto em infecções intestinais quanto em extraintestinais, possui implicações imunológicas cruciais, uma vez que esses metabólitos atuam como mediadores anti-inflamatórios e indutores de células T reguladoras (Tregs), fundamentais na homeostase imunológica intestinal. Dessa forma, os AGCC estimulam diretamente a diferenciação e a capacidade supressora das Tregs Foxp3⁺ no intestino. Durante a infecção pelo helminto *Echinococcus multilocularis*, observa-se uma expansão significativa das populações de Tregs

Foxp3+ no cólon. Esta expansão está causalmente ligada à alteração da microbiota e ao aumento de *Lactobacillus reuteri*, que por sua vez promove a produção de AGCC.

O rearranjo metabólico, caracterizado pelo aumento da via de fermentação de piruvato para butanoato e pela intensificação da conversão de piruvato em acetato e lactato por *L. reuteri*, resulta em maiores concentrações de AGCC. Essa modulação imunológica, mediada pela microbiota e pelos ácidos graxos de cadeia curta, representa um mecanismo fundamental pelo qual os helmintos promovem a expansão de Tregs, o que lhes confere persistência no hospedeiro e pode oferecer efeitos anti-inflamatórios relevantes em condições de inflamação crônica e doenças autoimunes (Kupritz *et al.*, 2021; Loke *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023).

Imunomodulação: o Eixo Microbiota-Parasita na Resposta Imunológica

A relação entre microbiota e parasitas constitui um dos eixos mais complexos e determinantes da regulação imunológica em organismos hospedeiros. Infecções causadas por helmintos e protozoários intestinais desencadeiam mecanismos de modulação imune que envolvem tanto a diferenciação de linfócitos T reguladores (Tregs) quanto a interferência direta na imunidade inata. Esses parasitas secretam moléculas e vesículas extracelulares que remodelam o ambiente intestinal e sistêmico, favorecendo a persistência da infecção por meio de tolerância e evasão imune (Kupritz *et al.*, 2021; Loke *et al.*, 2022).

A microbiota intestinal participa ativamente na regulação da resposta imune adaptativa, influenciando a diferenciação de subpopulações linfocitárias. Quando helmintos estão presentes, ocorre uma alteração significativa nesse equilíbrio, resultando em um perfil imunológico de caráter regulador, marcado pela expansão de Tregs e pela ativação de respostas Th2, associadas à supressão de inflamações (Loke *et al.*, 2022). Os ácidos graxos de cadeia curta, como butirato e propionato, são metabólitos essenciais nesse processo, pois induzem a expressão do fator de transcrição Foxp3, indispensável para a estabilidade das Tregs. Essa ação contribui para a inibição de respostas pró-inflamatórias mediadas por células Th1 e Th17 (Kupritz *et al.*, 2021).

Em infecções crônicas por *Echinococcus multilocularis*, há uma reprogramação metabólica que estimula a produção de AGCC e, consequentemente, a expansão de Tregs Foxp3+ no cólon, reduzindo inflamações intestinais e promovendo tolerância imunológica (Foth *et al.*, 2023).

A cooperação entre helmintos e bactérias específicas, como *Lactobacillus reuteri*, reforça essa dinâmica, intensificando vias metabólicas associadas à conversão de piruvato em acetato e butanoato. O resultado é uma retroalimentação positiva entre microbiota, sistema imune e parasitas, capaz de manter o equilíbrio anti-inflamatório e assegurar a sobrevivência do parasita (Loke *et al.*, 2022; Kupritz *et al.*, 2021). Além de atuarem sobre a imunidade adaptativa, diversos parasitas interferem diretamente nas respostas inatas e na integridade da barreira epitelial

intestinal. O *Toxoplasma gondii*, por exemplo, modula a expressão de interferons tipo III (IFN- λ), reduzindo a ativação de genes antivirais e comprometendo a renovação de células epiteliais, o que facilita a colonização e disseminação tecidual.

A *Entamoeba histolytica* age de forma indireta, explorando a microbiota e o metabolismo biliar. Bactérias como *Clostridium scindens* produzem ácido desoxicólico (DCA), um metabólito que altera a ativação de neutrófilos e células mieloides, criando um ambiente permissivo à invasão da ameba (Uddin *et al.*, 2021). Helmintos, por sua vez, secretam microRNAs capazes de inibir a via IL-25/IL-13, fundamental para a diferenciação de células Tuft e para a ativação da imunidade inata tipo 2. A supressão dessa via reduz a eficiência de respostas protetoras mediadas por eosinófilos e mastócitos, permitindo a manutenção da infecção (Perez *et al.*, 2025).

Essas interações demonstram que os parasitas não apenas resistem à resposta imune, mas também remodelam o epitélio intestinal, transformando o ambiente mucoso em um nicho tolerante e metabolicamente ajustado à sua sobrevivência. A comunicação entre parasitas e hospedeiros é frequentemente mediada por vesículas extracelulares (VEs) e moléculas secretadas (ES), que transportam proteínas, lipídios e microRNAs com potencial de manipulação imunológica e metabólica.

Em helmintos, as VEs favorecem a polarização de macrófagos para o fenótipo M2, suprimem a ativação de NF- κ B e reduzem a produção de IL-1 β , criando um estado anti-inflamatório prolongado. Protozoários extracelulares, como *Giardia lamblia* e *E. histolytica*, também utilizam VEs para alterar a permeabilidade epitelial e modificar a resposta imune local, facilitando a evasão imune (Sánchez-López *et al.*, 2021). Já parasitas intracelulares, como *T. gondii* e *Trypanosoma cruzi*, recorrem a estratégias mais complexas. A proteína ROP55, secretada por *T. gondii*, impede a morte celular lítica do hospedeiro, permitindo maior replicação intracelular. *T. cruzi* reorganiza corpos de processamento citoplasmático (P-bodies), sequestrando componentes antivirais e bloqueando a tradução de mRNAs imunes, o que garante sua sobrevivência (Foth *et al.*, 2023). Esses mecanismos evidenciam a sofisticação das interações entre parasitas e hospedeiros, nas quais a modulação imune é um recurso fundamental para a persistência e o sucesso evolutivo desses organismos.

Implicações Clínicas e Potencial Terapêutico

A interação equilibrada entre humanos e parasitas resulta da estratégia buscada por esses organismos para regulação da imunidade e do metabolismo no indivíduo hospedeiro. Sob essa ótica, os parasitas são dependentes de enzimas metabólicas para realizar a decomposição dos nutrientes do hospedeiro, a fim de atender às suas próprias necessidades de crescimento e reprodução (Chen *et al.*, 2021). Vários estudos evidenciaram a capacidade dos parasitas intestinais de modular o microbioma intestinal, induzindo alterações na diversidade, abundância e atividade metabólica microbiana (Chowdhury *et al.*, 2024), do mesmo modo na secreção de uma ampla variedade de moléculas, como produtos excretados para reduzir ou inibir a resposta imune do hospedeiro (Chen *et al.*, 2021). Desta forma, se tornam resistentes à imunidade anti-infetiva do hospedeiro.

O imunometabolismo revela que a proliferação, diferenciação e função das células imunes pode ser direta ou indiretamente modulada pela reprogramação das vias metabólicas intrínsecas nas células imunes (Chen *et al.*, 2021). Moléculas de defesa próprias de helmintos contribuem para os resultados imunomoduladores de infecções parasitárias por meio do direcionamento da imunidade inata. Concomitante a isso, os VEs de variados parasitas podem manipular a ativação de macrófagos e regular as respostas inflamatórias como meios importantes para induzir modificações epigenéticas na sinalização intracelular e na regulação pós-transcricional da expressão gênica (Zakeri *et al.*, 2018), além de modularem a resposta imune adaptativa, suprimindo a proliferação linfocitária (Sánchez-López *et al.*, 2021).

Evidências crescentes indicam que as infecções por helmintos podem acentuar a aptidão metabólica do hospedeiro por meio da regulação e da conversa cruzada entre as vias metabólicas e imunes. Assim, produtos secretados são identificados como potenciais terapias para patologias de origens inflamatória e alérgica devido a efeitos imunomoduladores e supressivos (Douglas *et al.*, 2021). Os ovos provenientes de esquistossoma liberam vários fatores que são essenciais para a distorção da resposta das células T em direção ao fenótipo Th2 fundamental para a migração pela parede intestinal. Estes incluem α -1, que forma granuloma tipo TH2 por meio da produção mediada por basófilo IL-4 e 1, o que traz polarização por M2 alterando a apresentação do antígeno de células dendríticas (Hambrook e Hanington., 2021).

Dessa forma, o esquistossoma emprega mecanismos para modulação da resposta imune no hospedeiro, manipulando a geração de citocinas, facilitando o perfil Th2 em fases crônicas e estimulando tolerância imunológica a fim de evitar sua eliminação, e essa regulação permite que o parasita persista no hospedeiro, o que corrobora para cronicidade de lesões associadas à doença (Masamba e Kappo., 2021). O *Plasmodium*, parasito da malária, induz uma supressão imunológica sistemática ao causar disfunção e exaustão de células T, B e DCs, mediante a exacerbação da expressão de marcadores de senescência, como PD-1 e CTLA-4, produção de Hemozína e inibição da maturação celular (Su *et al.*, 2025).

A infecção por helmintos libera IL-4 e mantém o OXPHOS de macrófagos de modo a causar uma diferenciação em macrófagos M2. Além disso, parasitas intracelulares são capazes de realizar a inibição da ativação do macrófago M1 para resistir à imunidade anti-infecciosa ao consumir ou aumentar os substratos enzimáticos para modificar a função imunológica dos macrófagos (Chen *et al.*, 2021). Entretanto, a polarização M2 por helmintos é cada vez mais apontada como uma eficaz estratégia contra patologias associadas a distúrbios metabólicos, como obesidade e aterosclerose, ao reduzir a inflamação de baixo grau (Chen *et al.*, 2021).

A imunomodulação por nematoides é complexa, os mais estudados nessa área são *H. Polígiro*, *B. Malaio* e *Trichuris SPP*. Pelo menos seis moléculas imunomoduladoras foram identificadas para esses táxons e é provável que existam moléculas adicionais (Stear *et al.*, 2025). As proteínas semelhantes a alérgenos de veneno, as apirases e as proteínas contendo o domínio da proteína de controle do

complemento são as famílias de proteínas supressoras imunológicas com maior expansão nos nematódeos intestinais, e há evidências de que podem ser antígenos vacinais de alta eficácia contra esses parasitas incapazes de tratar (Colomb e Mcsorley, 2025).

Esses parasitos essencialmente evitam a detecção imune promovendo a tolerância imunológica, elevando os níveis de IL-10, mantendo os níveis de IL-4 e inibindo a produção de citocinas Th1 e Th2. Apesar das células T serem cruciais para resposta à infecções filariais, a presença desses parasitas interrompe o sistema imune pela regulação da IL-10 e o bloqueio da proliferação dessas células. Estudos mostraram que a neutralização da IL-10 ou TGF- β pode restaurar a função imunológica, destacando a atribuição dessas citocinas na supressão imunológica (Rajamanickam e Babu, 2025).

O desequilíbrio da microbiota intestinal é crucial, pois os metabólitos produzidos por determinados táxons — como os ácidos graxos de cadeia curta e os lipopolissacarídeos (LPS) — podem modular a expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias, além de influenciar a atividade das células T auxiliares (Th1, Th2, Th17) e das T reguladoras (T-reg). Além disso, as alterações metabólicas observadas em pacientes com DII estão diretamente associadas a deficiências na composição microbiana intestinal. De modo geral, verifica-se um esgotamento de metabólitos essenciais e biologicamente ativos nos principais casos da doença (Kakerska-Banaszak *et al.*, 2024).

Determinados loci genéticos participam da regulação da homeostase intestinal, da resposta imune e da função do epitélio intestinal, influenciando diretamente a suscetibilidade ao desenvolvimento das DII (Kakerska-Banaszak *et al.*, 2024). A hipótese da higiene propõe que a exposição a parasitas intestinais, especialmente helmintos, pode modular a resposta imunológica e alterar a microbiota intestinal, influenciando assim o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, como diabetes tipo 1 e esclerose múltipla (Shimokawa, 2024).

Infecções microbianas secundárias têm papel importante no agravamento da patologia causada por helmintos. A modulação imunológica induzida por esses parasitas — caracterizada por alterações nas citocinas, aumento de células T reguladoras e modificações na microbiota — compromete a capacidade do hospedeiro de combater infecções subsequentes. Além disso, o dano aos tecidos linfáticos leva à liberação de proteínas de fase aguda, metabólitos microbianos e LPS, resultando em uma ativação imune crônica e persistente (Rajamanickam e Babu, 2025).

Estudos demonstraram que a exposição da microbiota fecal a protozoários intestinais reduz o estado inflamatório intestinal, evidenciado pela menor produção das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF, MCP-1, IL-12 e IFN- no intestino delgado de camundongos germ-free submetidos ao transplante de microbiota fecal proveniente de animais com protozoários (FMT-P) (Matteucci *et al.*, 2022).

Como alternativa ou complemento às terapias antiparasitárias tradicionais, as terapias direcionadas ao hospedeiro (HDTs) têm como objetivo modular a resposta

imune do paciente, fortalecendo os mecanismos de defesa ou minimizando os efeitos patológicos da infecção. No caso da malária, o uso das HDTs surge como uma estratégia promissora para contornar desafios como a resistência dos parasitas e a falta de vacinas totalmente eficazes, promovendo um melhor equilíbrio entre imunidade protetora e imunopatologia (Chandley *et al.*, 2023).

De acordo com Jeon *et al.* (2022), intervenções como o uso de metformina, estatinas e vitamina D podem estimular a autofagia, reduzir a inflamação e favorecer a eliminação do *Mycobacterium tuberculosis*. Além de potencializar a ação de fármacos antimicrobianos, as HDTs se destacam como uma alternativa promissora diante da crescente resistência microbiana (Matteucci *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão evidencia que a microbiota intestinal exerce papel central na regulação da resposta imunológica, na integridade da barreira epitelial e na manutenção da homeostase gastrointestinal, atuando diretamente na susceptibilidade e na evolução das infecções parasitárias. A interação entre microbiota, hospedeiro e parasitas é caracterizada por mecanismos complexos, nos quais helmintos frequentemente promovem maior diversidade microbiana e modulação imunológica anti-inflamatória, enquanto protozoários tendem a reduzir essa diversidade e desencadear respostas inflamatórias exacerbadas.

Portanto, observa-se que a disbiose constitui fator crítico para o estabelecimento e a persistência parasitária, influenciando tanto a fisiopatologia quanto o prognóstico das infecções. Além disso, as evidências apontam para o papel de metabólitos microbianos e moléculas secretadas por parasitas como mediadores essenciais na comunicação hospedeiro-microbiota, com impacto direto na resposta imune inata e adaptativa.

A compreensão aprofundada desse eixo microbiota-parasita-hospedeiro contribui para o avanço do entendimento fisiopatológico das doenças parasitárias e ressalta a relevância de estratégias terapêuticas direcionadas ao equilíbrio microbiano e à imunomodulação. Nesse contexto, a modulação da microbiota e o desenvolvimento de terapias imunorreguladoras emergem como potenciais abordagens complementares às intervenções antiparasitárias tradicionais, configurando como promissoras perspectivas para futuras pesquisas e aplicações clínicas.

REFERÊNCIAS

A SECRETED HELMINTH microRNA suppresses gastrointestinal cell differentiation required for innate immunity. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 2346, 2020.

BURGESS, S. L.; GILCHRIST, C. A.; LYNN, T. C.; PETRI Jr., W. A. **Parasitic Protozoa and Interactions with the Host Intestinal Microbiota**. *Infectious Immunology*, v. 85, n. 8, e00101-17, 2017.

CHANDLEY, P. *et al.* **Host-parasite interactions during Plasmodium infection: Implications for immunotherapies**. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 4 jan. 2023.

CHEN, J.; ZHOU, J.; PAN, W. **Immunometabolism: Towards a Better Understanding the Mechanism of Parasitic Infection and Immunity**. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 27 maio 2021.

CHOWDHURY, S. R. *et al.* **Immune-mediated Bowel Disease: Role of Intestinal Parasites and Gut Microbiome**. *Current Pharmaceutical Design*, v. 30, n. 40, p. 3164–3174, dez. 2024.

COLOMB, F.; MCSORLEY, H. J. **Protein families secreted by nematodes to modulate host immunity**. *Current Opinion in Microbiology*, v. 84, p. 102582, abr. 2025.

DOUGLAS, B. *et al.* **Immune System Investigation Using Parasitic Helminths**. *Annual Review of Immunology*, v. 39, n. 1, p. 639–665, 26 abr. 2021.

FOTH, B. J.; RICKERT, R.; MITREVA, M. **Interaction between tissue-dwelling helminth and the gut microbiota drives mucosal immunoregulation**. *Nature Communications*, v. 14, p. 5124, 2023.

GRONDIN, J. A. *et al.* **Interaction between Intestinal Parasites and the Gut Microbiota: Implications for the Intestinal Immune Response and Host Defence**. *Pathogens*, v. 13, n. 8, p. 608, 2024.

HAMBROOK, J. R.; HANINGTON, P. C. **Immune Evasion Strategies of Schistosomes**. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 4 fev. 2021.

HU, S. *et al.* **Cross-kingdom dialogs in the gut: Integrating bacterial pathogens, helminths, and microbiota interactions for immune homeostasis**. *PLOS Pathogens*, v. 21, n. 9, p. e1013494, 11 set. 2025.

KASAL, D. N.; WARNER, L. M.; BRYANT, A. S.; TAIT WOJNO, E.; VON MOLTKE, J. **Systemic immune modulation by gastrointestinal nematodes**. *Annual review of immunology*, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 259–288, 2024.

KUPRITZ, J. *et al.* **Helminth-Induced Human Gastrointestinal Dysbiosis: a Systematic Review and Meta-Analysis Reveals Insights into Altered Taxon Diversity and Microbial Gradient Collapse**. *mBio*, v. 12, n. 6, 21 dez. 2021.

LEE, S. C.; LOKE, P. N.; OYESOLA, O. O. **Interaction between Intestinal Parasites and the Gut Microbiota: Implications for Host Defense and Disease Outcomes**. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 984210, 2022.

LOKE, P. N.; LEE, S. C.; OYESOLA, O. O. **Modulação imune sistêmica por nematóides**. *Cell Host & Microbe*, v. 30, n. 4, p. 558–575, 2022.

MASAMBA, P.; KAPPO, A. P. Immunological and Biochemical Interplay between Cytokines, Oxidative Stress and Schistosomiasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 7216, 5 jul. 2021.

MATTEUCCI, K. C.; ANDRÉ LUIZ CORREA; COSTA, D. L. **Recent Advances in Host-Directed Therapies for Tuberculosis and Malaria**. v. 12, 20 maio 2022.

OYESOLA, O. O.; SOUZA, C. O. S.; LOKE, P. **The Influence of Genetic and Environmental Factors and Their Interactions on Immune Response to Helminth Infections**. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 29 abr. 2022.

OVERVIEW of extracellular vesicles in pathogens with special focus on human extracellular protozoan parasites. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 1189-1204, 2022.

RAJAMANICKAM, A.; BABU, S. **Unraveling the Dynamics of Human Filarial Infections: Immunological Responses, Host Manifestations, and Pathogen Biology**. *Pathogens*, v. 14, n. 3, p. 223, 25 fev. 2025.

SÁNCHEZ-LÓPEZ, C. M. *et al.* **Overview of the interaction of helminth extracellular vesicles with the host and their potential functions and biological applications**. *Molecular Immunology*, v. 134, p. 228–235, jun. 2021.

SHIMOKAWA, C. **The gut microbiome–helminth–immune axis in autoimmune diseases**. *Parasitology International*, v. 104, p. 102985, 2 nov. 2024.

STEAR, M.; MARUSZEWSKA-CHERUIYOT, M.; KATARZYNA DONSKOW-ŁYSONIEWSKA. Modulation of the Immune Response by Nematode Derived Molecules. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 12, p. 5600–5600, 11 jun. 2025.

SU, X. *et al.* Malaria: Factors affecting disease severity, immune evasion mechanisms, and reversal of immune inhibition to enhance vaccine efficacy. **PLOS Pathogens**, v. 21, n. 1, p. e1012853, 23 jan. 2025.

UDDIN, M. F.; LESLIE, M.; PETRI, W. A. **Mecanismos de proteção do hospedeiro para amebíase intestinal**. *Trends in Parasitology*, v. 37, n. 5, p. 441–455, 2021.

WANG, Y.; GUO, A.; ZOU, Y.; MU, W.; ZHANG, S.; SHI, Z.; LIU, Z.; CAI, X.; ZHU, X.-Q.; WANG, S. Interaction between tissue-dwelling helminth and the gut microbiota drives mucosal immunoregulation. **npj biofilms and microbiomes**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 43, 2023.

ZAKERI, A. *et al.* **Immunomodulation by Helminths: Intracellular Pathways and Extracellular Vesicles**. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. 2349, 12 out. 2018.

ZAKERSKA-BANASZAK, O. *et al.* **The Role of Host Genetics and Intestinal Microbiota and Metabolome as a New Insight into IBD Pathogenesis**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 17, p. 9589, 4 set. 2024.