

Regulação de Doenças Autoimunes mediadas pelo *Schistosoma mansoni***Regulation of Autoimmune Diseases mediated by *Schistosoma mansoni***

DOI:10.34115/basrv4n5-008

Recebimento dos originais: 04/08/2020

Aceitação para publicação: 17/09/2020

Isabela Macêdo de Araujo

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Cesmac
Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil
E-mail: isabelamacedoa@hotmail.com

Matheus de Andrade Amaral

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Cesmac
Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil
E-mail: matheusandradeamaral@gmail.com

Cristiane Monteiro da Cruz

Doutora pela Universidade da Califórnia
Instituição: Centro Universitário Cesmac
Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil
E-mail: cristhy@gmail.com

RESUMO

Introdução: A esquistossomose é uma das doenças tropicais parasitárias mais negligenciadas do mundo e acomete principalmente países subdesenvolvidos, sendo causada pelo agente etiológico *Schistosoma mansoni*. Nesta perspectiva, a "Hipótese da Higiene" sugere que a melhoria do saneamento e dos hábitos de higiene nos países desenvolvidos pode ter acarretado no aumento da incidência de doenças autoimunes. O que pode ser justificado pela capacidade do parasita de modular minuciosamente o sistema imunológico de seu hospedeiro definitivo (homem), a partir da indução de uma resposta predominantemente Th2 e, na fase crônica da doença, Treg. **Objetivo:** Analisar a relação entre a infecção por *S. mansoni* e o desenvolvimento de doenças autoimunes, a partir da avaliação da resposta imunológica do hospedeiro frente ao ataque pelo parasita. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com informações retiradas das bases de dados Medline (via Pubmed) e Lilacs (via BVS). Utilizou-se a estratégia de busca: "Schistosoma mansoni OR Helminth AND Autoimmune disease", aplicou-se, ainda, a delimitação de artigos publicados entre os anos de 2001 a 2020 - sem mais restrições quanto ao tipo de estudo ou idioma. **Resultados:** Após a utilização do filtro, foram encontrados 673 artigos, dos quais 88,3% foram excluídos com base na leitura dos títulos, 4,2% foram retirados após a leitura dos resumos, e 3,1% excluídos após a leitura do texto na íntegra, por fim, 4,4% dos artigos foram selecionados para compor a revisão. **Conclusão:** As formas de tratamento de doenças autoimunes mais utilizadas na prática clínica resultam em efeitos adversos sistêmicos. Desta forma, alternativas terapêuticas à base de produtos de esquistossomos mostraram-se eficazes para a prevenção ou atenuação do agravamento da autoimunidade, visto que o parasita possui uma forte característica imunomoduladora, podendo atuar como imunossupressor.

Palavras-chave: Doenças autoimunes, *Schistosoma mansoni*, Proteínas de Helminto, Imunologia.

ABSTRACT

Introduction: Schistosomiasis is one of the world's most neglected parasitic tropical diseases and mainly affects underdeveloped countries, being caused by the etiological agent *Schistosoma mansoni*. In this perspective, the "Hygiene Hypothesis" suggests that the improvement of sanitation and hygiene habits in developed countries may have led to an increase in the incidence of autoimmune diseases. This can be justified by the ability of the parasite to thoroughly modulate the immune system of its definitive host (man), from the induction of a predominantly Th2 response and, in the chronic phase of the disease, Treg. **Objective:** To analyze the relationship between *S. mansoni* infection and the development of autoimmune diseases based on the evaluation of the host's immune response to the attack by the parasite. **Methodology:** This is an integrative literature review, with information taken from the Medline (via Pubmed) and Lilacs (via VHL) databases. The search strategy was used: "schistosoma mansoni OR helminth AND autoimmune disease", the delimitation of articles published between the years 2001 to 2020 was also applied - without further restrictions on the type of study or language. **Results:** After using the filter, 673 articles were found, of which 88.3% were excluded based on reading the titles, 4.2% were removed after reading the abstracts, and 3.1% were excluded after reading the Finally, 4.4% of the articles were selected to compose the review. **Conclusion:** The most commonly used forms of treatment of autoimmune diseases in clinical practice result in systemic adverse effects. In this way, therapeutic alternatives based on schistosome products have proved to be effective in prevention or attenuation of worsening of autoimmunity, since the parasite has a strong immunomodulatory characteristic, and can may act as an immunosuppressant.

Keywords: Autoimmune diseases, *Schistosoma mansoni*, Helminth Proteins, Immunology.

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma das doenças helmínticas mais negligenciadas, com mais de 240 milhões de infectados em países de baixa e média renda, sendo o maior número de casos encontrado na África Subsaariana (RINER *et al.*, 2016; SIQUEIRA *et al.*, 2017). Sabe-se que o único medicamento eficaz para o tratamento da doença é o praziquantel, derivado heterocíclico da prazinoisoquinolina (RINER *et al.*, 2016; ZINIEL *et al.*, 2015).

A esquistossomose, popularmente conhecida pelos brasileiros como doença do caramujo, Xistose, Xistosa ou barriga d'água, ocorre por meio de um ciclo heteroxeno, que tem como agente etiológico o verme trematódeo *Schistosoma mansoni* (GUIMARÃES *et al.*, 2018). Este tem como hospedeiro intermediário o molusco do gênero *Biomphalaria*, e como hospedeiro definitivo o ser humano (ZACCONE & HALL, 2012). Os esquistossomos apresentam distinção de sexo (dióicos), com as fêmeas atingindo sua maturidade sexual após realizar a cópula com o macho. Quando adultos, ambos se alojam no sistema vascular humano e a fêmea permanece imatura e atrofiada até que haja o contato com o macho (PROTASIO *et al.*, 2017).

Nesse contexto, a infecção por helmintos não objetiva matar o hospedeiro, mas sim criar um estado de tolerância para que consiga viver durante muito tempo co-evoluindo com o mesmo, além de facilitar sua transmissão (ZACCONE *et al.*, 2010; ZACCONE & HALL, 2012). Para isso, tais parasitas são capazes de modular o sistema imunológico de maneira minuciosa, impedindo uma resposta que

possa levar à sua eliminação, mas sem causar uma imunossupressão forte que pudesse levar o indivíduo à morte (VERSINI *et al.*, 2015; COAKLEY, BUCK, MAIZELS, 2016). Desta forma, nota-se que a resposta imune a helmintos é menos grave, possuindo um forte caráter regulador (DITGEN *et al.*, 2014).

As doenças autoimunes, que afetam quase 10% da população mundial, resultam de complexas interações entre fatores ambientais, predisposição genética e desregulação imunológica. Além disso, as infecções também possuem um papel importante no desenvolvimento da autoimunidade (VERSINI *et al.*, 2015; SMALLWOOD *et al.*, 2017). Nesta perspectiva, a Hipótese da Higiene, formulada por Strachan em 1989, afirma que a redução da exposição a parasitas leva ao aumento da sensibilidade do sistema imune a auto-antígenos. Desta forma, as tentativas de desparasitação em áreas endêmicas, mesmo sendo importantes para a saúde pública, têm aumentado o risco de doenças autoimunes mediadas por Th1 e Th2 (LUNDY & LUKACS, 2013).

O presente estudo busca analisar a relação existente entre a infecção por *Schistosoma mansoni* e o desenvolvimento de doenças autoimunes, a partir do detalhamento da resposta imunológica do hospedeiro frente ao ataque pelo parasita e sua repercussão na autoimunidade. Além de vincular a Hipótese da Higiene com perspectivas futuras sobre um potencial tratamento à base de produtos de esquistossomos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na qual pretendeu-se responder a pergunta da pesquisa: "Qual a relação existente entre a infecção por *Schistosoma mansoni* e o desenvolvimento de doenças autoimunes?". As etapas da pesquisa basearam-se na formulação do objetivo, seleção das bases de dados e dos descritores, debate acerca dos critérios de elegibilidade, seleção de títulos relevantes, seleção de resumos pertinentes, escolha dos artigos para compor a revisão, extração e análise dos dados, e elaboração do texto completo.

Utilizou-se os descritores (MeSH e DeCS) com base nos elementos do PICO - população, intervenção, contexto e desfechos. Dessa forma, a estratégia de busca utilizada foi: "(schistosoma mansoni OR helminth) AND autoimmune disease", aplicada nas bases de dados Medline (via PubMed) e Lilacs (via BVS). Utilizou-se, ainda, o filtro de artigos publicados entre os anos de 2001 a 2020, sem mais restrições quanto ao tipo de estudo ou idioma.

Com relação aos critérios de elegibilidade, foram incluídos artigos que descrevem as características biológicas e epidemiológicas do *S. mansoni*, a resposta imunológica do hospedeiro frente ao ataque pelo parasita, a relação entre infecção por esquistossomos e doenças autoimunes, a incidência da autoimunidade no mundo, assim como a terapêutica para esquistossomose e doenças autoimunes. Dentre os critérios de exclusão, tem-se artigos que tratam exclusivamente de alergias, relação entre

Schistosoma e imunidade antiviral, enfoque em outros helmintos, relatam outros tipos de doenças, detalham exclusivamente a atuação de um gene, além de estudos estritamente qualitativos.

Inicialmente, a extração dos dados ocorreu de forma individual e independente entre os pesquisadores. Em segundo plano, realizou-se um debate acerca das informações extraídas por cada autor da pesquisa até que um consenso fosse estabelecido. Por fim, realizou-se a construção do artigo.

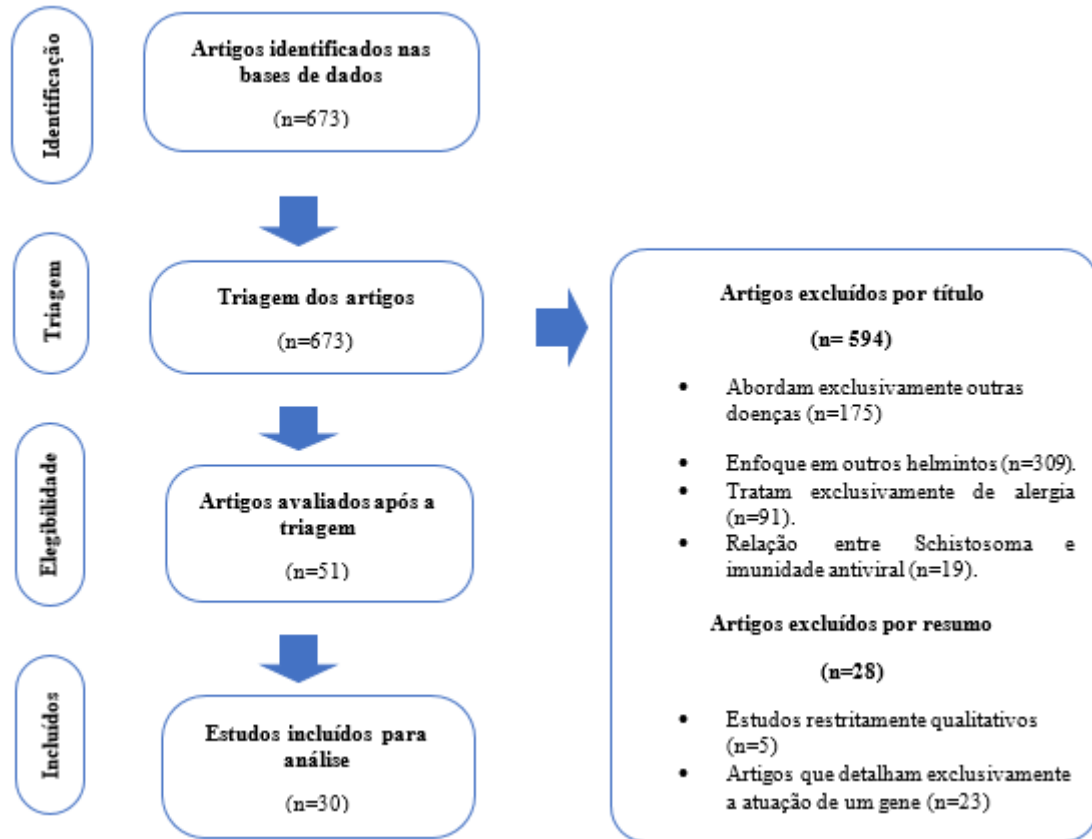
A análise dos dados baseou-se em responder ao objetivo da pesquisa, contemplando os seguintes tópicos: características gerais do *Schistosoma mansoni*, epidemiologia da esquistossomose, resposta imune à infecção pelo esquistossomo, características gerais das doenças autoimunes, Hipótese da Higiene, assim como perspectivas terapêuticas para doenças autoimunes. Além disso, realizou-se uma análise da imunomodulação promovida pelo *S. mansoni* e como isso pode interferir nas doenças autoimunes, a partir da verificação metodológica dos artigos quanto ao desenvolvimento de experimentos voltados a esta temática.

3 RESULTADOS

Após a utilização do filtro de artigos compreendidos entre os anos de 2001 a 2020, sem mais restrições, foram encontrados 673 artigos, dos quais 79 títulos mostraram-se pertinentes ao assunto, 28 foram excluídos após a leitura dos resumos e, por fim, 21 retirados após a leitura do texto completo.

Dessa forma, 30 artigos foram selecionados para compor a revisão. As formas de seleção dos artigos foram descritas no fluxograma encontrado na figura 1.

Figura 1 - Seleção dos artigos.



Fonte: Autores da pesquisa.

4 DISCUSSÃO

4.1 INFECÇÃO POR *SCHISTOSOMA MANSONI*

A esquistossomose é considerada a mais importante infecção por helmintos humanos no quesito de mortalidade mundial, visto que seus vermes adultos podem sobreviver por décadas no sistema porta-hepático do hospedeiro definitivo (LUDOLF *et al.*, 2014). Nas áreas endêmicas, a enfermidade apresenta-se de forma crônica, sendo caracterizada pela permanência dos esquistossomos adultos no sangue do hospedeiro durante muitos anos. Seu quadro patológico é causado pela deposição de ovos pela fêmea, aproximadamente 300 por dia, estes são excretados pelas fezes para continuar o ciclo de vida, ou ficam impactados no fígado (WATANABE *et al.*, 2007).

Em indivíduos de áreas endêmicas e em pessoas infectadas pela primeira vez, como viajantes imunologicamente ingênuos, pode ocorrer a fase aguda assintomática. No entanto, em casos sintomáticos, pode-se observar febre, dor de cabeça, mal-estar, dor abdominal e eosinofilia. Já na esquistossomose intestinal, fase crônica da doença, ocorre a deposição de óvulos principalmente no fígado e na parede intestinal, podendo levar à formação de granulomas múltiplos e lesões teciduais nesses órgãos (WEERAKOON *et al.*, 2015).

O ciclo biológico do *S. mansoni* tem início com a eclosão dos ovos após o contato com água doce, momento em que ocorre a liberação das larvas de vida livre (miracídeos). Estas vão em busca dos hospedeiros intermediários, os moluscos das espécies *Biomphalaria pfeifferi* (África) ou *Biomphalaria glabrata* (Américas), para completar o ciclo (PROTASIO *et al.*, 2017; ZACCONE & HALL, 2012). Dentro do caramujo, realiza-se a fase de reprodução assexuada, liberando as larvas de vida livre no ambiente aquático (cercárias) que, por sua vez, conseguem atravessar ativamente a pele íntegra do humano que esteja em contato com a água contaminada. Logo após, as cercárias passam por alterações morfológicas e antigênicas, transformando-se em esquistossômulos, os quais são transportados passivamente em direção ao coração, aos pulmões e à circulação porta intra-hepática, onde amadurecem em machos e fêmeas adultos (WANG *et al.*, 2016; SOMBETZKI *et al.*, 2018).

Grande parte destes vermes direciona-se para as veias mesentéricas, onde a fêmea deposita seus ovos fertilizados pelo macho. Os óvulos, por sua vez, são depositados no endotélio dos capilares venosos, podendo sair nas fezes humanas, para completar seu ciclo de vida, ou serem levados à circulação hepato-portal, depositando-se no fígado, o que induz uma reação granulomatosa, com consequente fibrose peri-portal e hepatomegalia (WATANABE *et al.*, 2007; MYIAKE *et al.*, 2014).

Com relação à evolução da esquistossomose, evidencia-se que durante as 2-5 primeiras semanas tem-se a infecção em fase inicial, na qual os parasitas apresentam-se na forma imatura migrante, induzindo uma resposta predominantemente Th1. A partir do momento em que os parasitas amadurecem, acasalam, e iniciam a oviposição, tem-se o estágio agudo da doença, em que há uma redução significativa da resposta Th1 e um aumento da Th2. Por fim, esta é reduzida após 12 semanas da fase crônica da doença (HE *et al.*, 2010).

O sistema imune do hospedeiros reconhece os ovos do esquistossomo como estranhos e apresenta uma resposta granulomatosa local e alterações sistêmicas na imunidade. Além disso, os vermes persistem em seus hospedeiros por um longo período de tempo, produzindo continuamente óvulos e antígenos, o que leva o sistema imune adaptativo a uma resposta altamente reguladora, que repercute na imunidade geral (LUNDY & LUCKACS, 2013).

4.2 RESPOSTA IMUNE AO ESQUISTOSSOMA

Dentre os mecanismos pelos quais o *Schistosoma mansoni* pode levar à redução da resposta imunológica do hospedeiro, tem-se: o aumento de células do tipo Th2; a inibição da diferenciação em Th1 e Th17; a amplificação de células T e B regulatórias, e de macrófagos do tipo 2; e a formação de células dendríticas (DCs) com fenótipo tolerogênico (VERSINI *et al.*, 2015; JANSSEN *et al.*, 2016). Além disso, o parasita é capaz de promover a regulação negativa de células linfóides inatas do tipo 2

(ILC2), a modulação da microbiota intestinal e o aumento da expressão de FoxP3 nas células TCD4 (VERSINI *et al.*, 2015; ELLIOTT & WEINSTOCK, 2012).

As alterações fenotípicas das células dendríticas imaturas (iDCs) foram associadas à capacidade de induzir as respostas Th2 e Treg, favorecendo a tolerância imunológica (ZACCONE *et al.*, 2010). Sabe-se, ainda, que a interação entre os receptores de reconhecimento de patógenos (PRR) e os antígenos de helmintos (PAMP) mostrou-se fundamental para tais alterações. Além disso, as células epiteliais também desempenham um papel importante na liberação de citocinas do tipo 2, como as IL-25, IL-33 e TSLP, amplificando, assim, os mecanismos de proteção durante o curso da infecção (VARYANI, FLEMING, MAIZELS, 2017; ZACCONE & HALL, 2012).

A resposta inicial contra os antígenos infecciosos das larvas de *Schistosoma mansoni* é dada pela ativação de Th1 e liberação de IFN- γ , IL-2 e IgG2a. Quando o parasita evolui para a fase adulta tem-se a oviposição, em que os antígenos solúveis dos ovos (semelhantes à self) são liberados na corrente sanguínea, provocando a inversão de uma resposta Th1 para Th2, a partir da produção de IL-4, IL-5 e IL-10, o que promove a liberação de IgE, IgG1 e IgG4. Vale ressaltar que essa resposta está associada à ativação das células Treg e da IL-10, responsáveis por controlar a reação granulomatosa ao redor dos ovos do parasita (SANTOS *et al.*, 2016; GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Como já foi visto, os ovos de *S. mansoni*, ou seus antígenos solúveis, induzem uma resposta Th2, sendo caracterizada por altos níveis de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (SMALLWOOD *et al.*, 2017). Sabe-se que a IL-4 é fundamental para o processo granulomatoso ao redor dos ovos parasitários, reduzindo, assim, a resposta proliferativa celular contra eles. Este processo é justificado pelo fato da IL-4 regular positivamente o recrutamento de fibroblastos, a expressão da proteína da matriz e o colágeno. Já a IL-5 é responsável pela indução da eosinofilia, pela formação de um granuloma eosinofílico e de uma fibrose hepática (MIYAKE *et al.*, 2014). Além disso, as secreções do *S. mansoni* têm a capacidade de induzir a liberação, pelas células hospedeiras, de um metabólito do ácido aracádônico (PGE2), que também atua mediando a indução de células Th2 (MAIZELS, SMITS, MCSORLEY, 2018).

À medida que a infecção começa a se cronificar, a resposta Th2 dá lugar a uma resposta altamente reguladora que promove a diminuição da imunidade à Th1 e Th2 (LUNDY & LUKACS, 2013). Dessa forma, sabe-se que além de estimular a geração e a expansão de Treg, os helmintos aprimoram sua função, induzindo a expressão de moléculas co-estimuladoras negativas, como a CTLA-4, e citocinas anti-inflamatórias, como as IL-10, TGF- β , além de níveis basais de IL-18 (BRIGGS *et al.*, 2016; ZACCONE & HALL, 2012). Durante esta fase crônica da doença, é perceptível uma estimulação diferencial de IgG4 sendo promovida pela liberação de IL-10 (DITGEN *et al.*, 2014).

4.3 IMUNOMODULAÇÃO DE DOENÇAS AUTOIMUNES

As infecções por helmintos possuem um forte caráter imunoregulador, podendo suprimir ou exacerbar doenças autoimunes (FLOUDAS *et al.*, 2019). Demonstrou-se que as infecções por parasitas podem promover a autoimunidade por diversos mecanismos, como imitação molecular de epítomos parasitários, alteração de antígenos hospedeiros, ativação policlonal e expansão de clones de células B autorreativas, além da manipulação da rede idiotípica. No entanto, esses parasitas também podem promover uma imunomodulação e uma imunossupressão no hospedeiro, protegendo-os quanto ao desenvolvimento de doenças imunomediadas, como as autoimunes (MAIZELS, SMITS, MCSORLEY, 2018; VERSINI *et al.*, 2015).

Desta forma, a Hipótese da Higiene postula que a redução da exposição a microrganismos em países desenvolvidos, os quais possuem melhores condições de saneamento e um amplo uso de anti-helmínticos, aumenta e reatividade imunológica, promovendo o desenvolvimento de doenças autoimunes (VERSINI *et al.*, 2015; ZACCONE & HALL, 2012; HE *et al.*, 2010). Tal hipótese tornou-se perceptível a partir do momento em que a incidência de doenças autoimunes tem aumentado, enquanto as infecciosas têm diminuído em todo o mundo (OSADA *et al.*, 2019). Assim, nota-se que uma infecção pelo *Schistosoma* pode promover uma manutenção da imuno-homeostase do hospedeiro, principalmente em sua fase aguda ou na fase de ovo, protegendo contra distúrbios autoimunes (HE *et al.*, 2010).

As doenças autoimunes possuem uma classificação relativamente difícil, podendo ser mediadas por Th1 ou Th2. A nefrite lúpica proliferativa difusa, por exemplo, é caracterizada por respostas autoimunes mediadas por Th1 associadas a altos níveis de IFN- γ , enquanto a nefrite lúpica membranosa está ligada à predominância de citocinas do tipo Th2 (MYIAKE *et al.*, 2014).

A diabetes tipo 1 é classificada como uma doença Th1, no entanto, estudos demonstram que as células Th17 também podem causar a doença, a partir da sua conversão em Th1 (OSADA & KANAZAWA, 2010). Tal enfermidade teve sua incidência aumentada pelo desenvolvimento de medidas de higiene em países industrializados, sendo raramente encontrada em países endêmicos para esquistossomose (LUNDY & LUKACS, 2013). Por ser uma doença mediada por Th1, um desvio para uma resposta Th2 ou, até mesmo, a indução de citocinas imunorreguladoras, como TGF- β , IL-10 e células Treg, poderiam preveni-la. Além disso, foi demonstrado que as alterações fenotípicas e funcionais de DCs e macrófagos também podem contribuir nessa prevenção (ZACCONE *et al.*, 2010).

Ademais, estudos demonstraram que a infecção por *Schistosoma mansoni* reduziu a incidência de esclerose múltipla, medida pela paralisia, e atrasou a infiltração de células TCD3 e macrófagos F4/80 na medula espinal e no cérebro. Tais efeitos podem ser explicados pelos níveis reduzidos de IFN- γ , TNF- α e IL-12 a partir da infecção pelo helminto (LUNDY & LUKACS, 2013).

Com relação à artrite reumatóide, pesquisas revelaram que o *S. mansoni* pode promover efeitos pró-artríticos, como nos casos da poliartrite humana e da artropatia experimental, e anti-artríticos. Com relação ao último efeito, evidenciou-se que dentre as citocinas reguladoras induzidas pelo helminto, as IL-4, IL-13 e IL-10 são consideradas as mais importantes na regulação negativa do desenvolvimento da doença (OSADA *et al.*, 2019). Paralelamente, os estudos realizados por He *et al.* (2010) evidenciaram que essa proteção mostrou-se dependente do estágio de infecção, visto que ocorre na fase aguda, mas não na inicial. Vale salientar que tal efeito protetor associa-se à presença de citocinas Th2 no início da artrite induzida por colágeno (modelo experimental de artrite reumática em camundongos), em conjunto com os seus altos níveis sustentados durante o decorrer da doença, além da produção reduzida de IgG anti-colágeno II, mais especificamente da IgG2a.

Portanto, nota-se que os helmintos são capazes de modular negativamente a expressão de células de caráter inflamatório (Th1 e Th17), responsáveis pelo controle positivo de autoimunidade (DITGEN *et al.*, 2014). Tal mecanismo ocorre a partir da indução das respostas Th2 e Treg durante a fase assintomática ou hiporresponsiva da doença, o que reduz a patologia das doenças autoimunes. Em contrapartida, observa-se que na fase sintomática da esquistossomose ocorre uma falha da tolerância, induzindo respostas do tipo Th1 e Th17 (MAIZELS & MCSORLEY, 2016).

4.4 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS À BASE DE *SCHISTOSOMA MANSONI*

O tratamento de doenças autoimunes permanece insatisfatório, a partir da ampla utilização de imunossupressores, como os corticóides sistêmicos. Estes, por sua vez, quando utilizados à longo prazo, estão associados a efeitos adversos em diferentes órgãos e sistemas. Dessa forma, nota-se a necessidade de otimização do tratamento e consequente redução de danos aos enfermos (NEUMAN *et al.*, 2019). Nessa perspectiva, foram realizados diversos estudos com helmintos como alternativas terapêuticas para doenças autoimunes, a partir da avaliação de diferentes espécies e abordagens, como colonização por larvas de helmintos, administração oral de seus óvulos e utilização de antígenos provenientes dos parasitas. Verificou-se, assim, que essa terapia previne ou retarda o desenvolvimento da autoimunidade, além de reduzir a gravidade da mesma em experimentos com modelos animais (VERSINI *et al.*, 2015).

No estudo realizado por Osada & Kanazawa (2010), demonstrou-se que várias moléculas imunomoduladoras, como proteínas, lipídeos e carboidratos, foram identificadas em helmintos. Um exemplo é a Lacto-N-fucopentaose III (LNFP III), encontrada nos ovos de *Schistosoma mansoni*, que afeta as células B, induzindo a produção de IL-10 e ativando macrófagos de maneira alternativa. Além dela, uma proteína de ligação à quimiocina (CBP), também encontrada nos ovos, mostrou inibir o recrutamento de neutrófilos para os locais de inflamação. O que demonstra a atuação de produtos de esquistossomos na regulação de doenças autoimunes.

Como já relatado, a embolização do ovo do *Schistosoma* causa fibrose hepática e hipertensão pulmonar de forma dependente de Th2, o que revela a problemática do tratamento com o parasita viável ou com seus óvulos. Dessa forma, faz-se necessário o isolamento de produtos específicos de helmintos. No caso da artrite autoimune, por exemplo, deve-se separar os produtos anti-artríticos do mesmo, visto que a aplicação de moléculas específicas não causam a patogenicidade do helminto, sendo possível separar suas características pró-artríticas das anti-artríticas (OSADA *et al.*, 2019).

Verificou-se, ainda, que alguns pacientes com esquistossomose apresentam altas taxas circulantes de Treg e que o tratamento com praziquantel reduz significativamente esse número, além de alterar seu fenótipo - a partir da redução da expressão de CD45RO, que está associado à atividade supressora e à memória de células T. Paralelamente, sabe-se que o Treg possui um papel importante na modulação de doenças autoimunes, o que revela uma maior predisposição de desenvolvimento da autoimunidade em pacientes tratados com praziquantel (WATANABE *et al.*, 2007).

5 CONCLUSÃO

A "Hipótese da Higiene" veio para justificar a maior incidência de doenças autoimunes em países desenvolvidos, os quais possuem melhores indicadores de higiene e saneamento. Ao passo que países em desenvolvimento apresentaram significativamente menos casos de autoimunidade na população. O que pode ser justificado pela endemidade de doenças parasitárias nessas regiões que, por sua vez, são capazes de modular terapeuticamente o sistema imune do hospedeiro, reduzindo o risco de doenças autoimunes. Dessa forma, os esforços para a erradicação da esquistossomose pode trazer desafios futuros para substituir seus efeitos imunomoduladores positivos sobre a autoimunidade, capazes de prevenir ou retardar doenças como: diabetes tipo 1, esclerose múltipla, nefrite lúpica e artrite reumatóide, por exemplo.

Concomitantemente, nota-se a importância de encontrar alternativas terapêuticas para doenças autoimunes, a fim de reduzir os efeitos adversos provocados pelo uso prolongado de corticóides sistêmicos. Dessa forma, a utilização de produtos de *Schistosoma mansoni* ou de seus ovos mostrou-se eficaz para prevenir ou retardar a autoimunidade, além de diminuir a gravidade da mesma. No entanto, faz-se necessária a identificação de produtos específicos do parasita, visto que a injeção do *Schistosoma* viável, ou de seus ovos, pode provocar graves problemas sistêmicos, como fibrose hepática e hipertensão pulmonar.

REFERÊNCIAS

- BRIGGS, N; WEATHERHEAD, J; SASTRY, K. J; HOTEZ, P. J. The Hygiene Hypothesis and Its Inconvenient Truths about Helminth Infections. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 9. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025185/>>.
- COAKLEY, G; BUCK, A. H; MAIZELS, R. M. Host parasite communications—Messages from helminths for the immune system. *Molecular and Biochemical Parasitology*, v. 208, n. 1, p. 33-40. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008435/>>.
- DITGEN, D; ANANDARAJAH, E. M; MEISSNER, K.A; BRATTIG, N; WRENGER, C; LIEBAU, E. Harnessing the Helminth Secretome for Therapeutic Immunomodulators. *BioMed Research International*, v. 2014. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4123613/>>.
- ELLIOTT, D. E; WEINSTOCK, J. V. Helminth–host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1247, p. 83-96. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3744090/>>.
- FLOUDAS, A; AVIELLO, G; SCHWARTZ, C; JEFFERY, I. B; O'TOOLE, P; FALLON, P. G. Schistosoma mansoni Worm Infection Regulates the Intestinal Microbiota and Susceptibility to Colitis. *Infection and Immunity*, v. 87, n. 8, p. 0025-19. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652750/>>.
- GUIMARÃES, G. C. et al. Mecanismo de agressão e defesa da esquistossomose: uma visão direcionada a regulação da TH0 e a eosinofilia. *Atena Editora*, v. 3, p. 148-154. 2018. Disponível em: <<https://www.atenaeditora.com.br/wp-content/uploads/2018/11/Patologia-das-Doencas-3.pdf>>.
- HE, Y. et al. The inhibitory effect against collagen-induced arthritis by Schistosoma japonicum infection is infection stage-dependent. *BMC Immunology*, v. 11, p. 28. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891676/>>.
- JANSSEN, L; SANTOS, G. L. S; MULLER, H. S; VIEIRA, A. R. A; CAMPOS, T. A; MARTINS, V. P. Schistosome-Derived Molecules as Modulating Actors of the Immune System and Promising Candidates to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Journal of Immunology Research*, v. 2016. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5011209/>>.
- LUDOLF, F. et al. Serological Screening of the Schistosoma mansoni Adult Worm Proteome. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8, n. 3. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961189/>>.
- LUNDY, S. K; LUKACS, N.W. Chronic schistosome infection leads to modulation of granuloma formation and systemic immune suppression. *Frontiers in immunology*, v. 4, p. 39. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576626/>>.
- MAIZELS, R. M; MCSORLEY, H. J. Regulation of the host immune system by helminth parasites. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 138, n. 3, p. 666-675. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5010150/>>.

MAIZELS, R. M; SMITS, H. H.; MCSORLEY, H. J. Modulation of Host Immunity by Helminths: The Expanding Repertoire of Parasite Effector Molecules. *Immunity Review*, v. 49, n. 5, p.801-818. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6269126/>>.

MIYAKE, K. et al. Parasites alter the pathological phenotype of lupus nephritis. *Autoimmunity*, v. 47, n. 8, p. 538-547. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266101/>>.

NEUMAN, H et al. Helminth-Based Product and the Microbiome of Mice with Lupus. *American Society for Microbiology*, v. 4, n. 1. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381224/>>.

OSADA, Y; HORIE, Y; NAKAE, S; SUDO, K; KANAZAWA, T. STAT6 and IL-10 are required for the anti-arthritic effects of *Schistosoma mansoni* via different mechanisms. *Clinical & Experimental Immunology*, v. 195, n. 1, p. 109-120. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300695/>>.

OSADA, Y; KANAZAWA, T. Parasitic Helminths: New Weapons against Immunological Disorders. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, p. 1-9. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821776/>>.

PROTASIO, A.V. et al. MiR-277/4989 regulate transcriptional landscape during juvenile to adult transition in the parasitic helminth *Schistosoma mansoni*. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 11, n. 5. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459504/>>

RINER, D. K. et al. *Schistosoma mansoni* Infection Can Jeopardize the Duration of Protective Levels of Antibody Responses to Immunizations against Hepatitis B and Tetanus Toxoid. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 10, n. 12. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5142771/>>

SANTOS, P. E. A. et al. Gestation and breastfeeding in schistosomotic mothers differently modulate the immune response of adult offspring to postnatal *Schistosoma mansoni* infection. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 111, n. 2, p. 83-92. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750447/>>.

SIQUEIRA, L. P. et al. Schistosomiasis: Drugs Used and Treatment Strategies. *Acta Tropica*, v. 176, p. 179-187. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803725/>>

SMALLWOOD, T. B; GIACOMIN, P. R; LOUKAS, A; MULVENNA, J. P; CLARK, R. J; MILES, J. J. Helminth Immunomodulation in Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 453. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401880/>>.

SOMBETZKI, M. et al. Host Defense Versus Immunosuppression: Unisexual Infection With Male or Female *Schistosoma mansoni* Differentially Impacts the Immune Response Against Invading Cercariae. *Front Immunol*, v. 9, p. 861. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5930291/>>

VARYANI, F; FLEMING, J. O; MAIZELS, R. M. Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology. *American Physiological Society*, v. 312, n. 6, p. 537-549. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495915/>>.

VERSINI, M; JEANDEL, P.Y; BASHI, I; BIZZARO, G; BLANK, M; SHOENFELD, Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Medicine*, v. 13, n. 81. 2015. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396177/>>.

WANG, T. et al. Proteomic Analysis of the *Schistosoma mansoni* Miracidium. *PLoS One*, v. 11, n. 1. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4723143/>>.

WATANABE, K. et al. T Regulatory Cell Levels Decrease in People Infected With *Schistosoma mansoni* on Effective Treatment. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 77, n. 4, p. 676-682. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2602861/>>

WEERAKOON, K. G. A. D; GOBERT, G. N; CAI, P; MCMANUS, D. P. Advances in the Diagnosis of Human Schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev*, v. 28, n. 4, p. 939-967. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548261/>>

ZACCONE, P; HALL, S.W. Helminth Infection and Type 1 Diabetes. *The Review of Diabetic Studies*, v. 9, n. 4, p. 272-286. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740696/>>.

ZACCONE, P. et al. Immune Modulation by *Schistosoma mansoni* Antigens in NOD Mice: Effects on Both Innate and Adaptive Immune Systems. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, p. 1-11. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830582/>>.

ZINIEL, P. D. et al. The *Schistosoma mansoni* Cytochrome P450 (CYP3050A1) Is Essential for Worm Survival and Egg Development. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 9, n. 12. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694641/>>