

As helmintíases, doenças tropicais negligenciadas, podem afetar a eficácia das vacinas? Com ênfase na COVID-19

Guilherme Augusto Sanches Roque¹, Pedro Henrique Gallo-Francisco¹, Marina Flóro e Silva¹, Leonardo Fernandes Geres¹, Selma Giorgio^{1*}

¹ Departamento de Biologia Animal, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.

Autora-correspondente:
selmagiorgio@gmail.com

Palavras-chave: COVID-19, helmintíases, imunorregulação, vacinas.

Submetido em: 10/08/2023.

Aceito em: 06/11/2023.

Resumo: Helmintíases são doenças negligenciadas, estão entre as parasitoses mais comuns em países em desenvolvimento, e podem modular negativamente as respostas imunes anti-parasita dos hospedeiros, resultando na cronicidade da infecção. As pesquisas indicam que durante as infecções com helmintos ocorre a expansão sistêmica e duradoura de linfócitos Th2 e T regulatórios, produtores de citocinas anti-inflamatórias. Estudos epidemiológicos e observacionais em humanos e experimentais em animais indicam a influência, isto é, a imunorregulação dos helmintos no sistema imunológico e nas respostas para vacinas licenciadas tais como, Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e anti-poliomelite. O vírus da família Coronaviridae, SARS-CoV-2, é responsável pela COVID-19, que resultou na pandemia iniciada em janeiro de 2020. E, em tempo recorde, várias vacinas anti-COVID-19 foram desenvolvidas e utilizadas para o combate à pandemia. Pesquisadores têm chamado a atenção para os possíveis efeitos inibitórios das helmintíases nas respostas imunes dos indivíduos imunizados com as vacinas anti-COVID-19. Nesta revisão discutimos estudos significativos da área, as hipóteses levantadas pelos pesquisadores e as implicações para as populações das áreas endêmicas.

INTRODUÇÃO

Recentemente, devido à pandemia da COVID-19, iniciada em janeiro de 2020, o tempo recorde para o desenvolvimento e a aprovação de sistemas vacinais anti-COVID-19 e as mais de treze bilhões de doses de imunizantes, vários pesquisadores tem advertido para os possíveis efeitos negativos das helmintíases nas respostas imunes dos indivíduos imunizados com as vacinas anti-COVID-19 (ABDOLI, 2020; AKELEW et al., 2022; CHACIN-BONILLA, CHACÓN-FONSECA e RODRIGUEZ-MORALES, 2021; EGWANG, OWALLA e KEMIGISHA, 2022; WHITEHEAD et al., 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Eles sugerem que estes parasitos interferem na quantidade e qualidade das respostas imunes induzidas pelas vacinas anti-COVID-19, e apontam a necessidade de monitoramento e tratamentos anti-helmínticos nas populações afetadas (EGWANG, OWALLA e KEMIGISHA, 2022; WHITEHEAD et al., 2022).

Helmintíases são parasitoses causadas por helmintos parasitas e vários países da África, Ásia e Américas, atualmente, estão endêmicos para estas doenças (MARTVISET et al., 2023; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Cerca de dois bilhões de pessoas estão infectadas com algum helminto parasita, o que corresponde a aproximadamente 25% da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). As doenças negligenciadas são um grupo de vinte doenças infecciosas crônicas, transmissíveis, endêmicas em países de clima tropical e subtropical, e associadas à pobreza, falta de saneamento, água potável limitada e

prestação de cuidados de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Oito das vinte doenças negligenciadas são helmintíases (dracunculíase, equinococose, trematodíases alimentares, filariose linfática, oncocercose, esquistossomose, geohelmintoses e teníase/cisticercose) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

A heterogeneidade da população em relação às respostas imunes induzidas pelas vacinas contra diversas doenças é documentada há muito tempo, e ocorre devido a diversos fatores, tais como, as características genéticas, as condições fisiológicas e nutricionais, a faixa etária e o histórico de doenças dos indivíduos (FLANAGAN et al., 2017; WAIT, DOBSON e GRAHAM, 2020).

A preocupação dos pesquisadores com a interferência das helmintíases nas respostas imunes induzidas pelas vacinas (COOPER et al., 2000; ELIAS et al., 2008; HARTMANN et al., 2022; MUSAIGWA et al., 2022; NKURUNUNGI et al., 2021; NONO et al., 2022; NOOKALA et al., 2004; NOUATIN et al., 2021; WAIT, DOBSON e GRAHAM, 2020), justifica-se, porque são parasitoses crônicas de longa duração e os helmintos têm estratégias sofisticadas e complexas de evasão e regulação das respostas imunes do hospedeiro, que interferem nas reações contra antígenos não relacionados ao parasita, como por exemplo, as vacinas. Nesta breve revisão, nossos objetivos são apresentar os estudos mais significativos, que testaram esta hipótese, os mecanismos envolvidos na imunorregulação induzida pelos helmintos parasitas, e às implicações para as populações das áreas endêmicas, com ênfase na COVID-19.

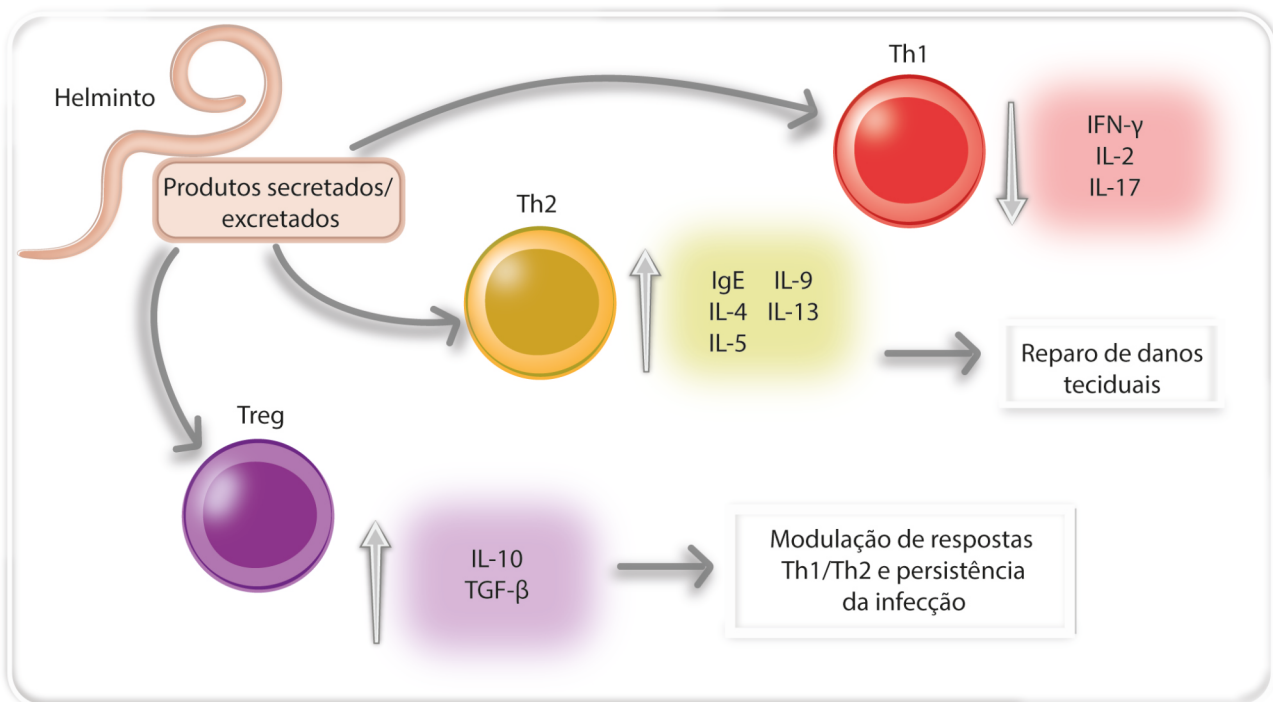


FIGURA 1. Perfil da resposta imune anti-helmíntica. Nas primeiras fases das helmintíases, ocorre polarização da resposta imune para o tipo Th2, caracterizada pela produção de citocinas anti-inflamatórias e reparadoras teciduais. Com a cronicidade da infecção, há produção de citocinas imunorregulatórias, (IL-10 e TGF- β), que induzem a ativação de linfócitos Treg e inibição dos linfócitos Th1 e Th2. Os resultados são a tolerância imune ao parasita e a sua sobrevivência dentro do hospedeiro. Uma das consequências indiretas deste ambiente negativamente imunorregulado é a inibição das respostas imunes para outros patógenos ou vacinas.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura em julho de 2023. A busca primária com cruzamento das palavras-chaves “helminth infection, immunoregulation, COVID-19, vaccines, resistance”, anos de 1990 a 2023, foi realizada nas bases de dados eletrônicas SciELO, PubMed, Google Scholar System e Web of Science. A busca secundária envolveu a lista de referências dos artigos identificados na busca primária.

HELMINTÍASES E IMUNORREGULAÇÃO

Os helmintos parasitas pertencem a três grandes grupos taxonômicos, Cestoda, Nematoda e Trematoda. Há uma variedade de ciclos biológicos e vias de transmissão, sendo que as vias oro-fecal (*Taenia spp.*), por ingestão de ovos larvados (por exemplo, *Ascaris lumbricoides*), penetração transcutânea de estágio de vida livre (ancilostomatídeos) e vetorial (mosquitos vetores de microfilárias de *Wuchereria bancrofti*) são as mais comuns; e são considerados geo-helmintos os parasitas que necessitam um período de desenvolvimentos externo ao hospedeiro. Segundo dados do último Inquérito Nacional de Prevalência da esquistossomose mansoni e geo-helmintíases (Inpeg), realizado no período de 2010 a 2015, foram examinados 197.564 escolares e diagnosticados 5.192 casos de ancilostomíases (2,73%), 11.531 de ascariase (6,00%) e 10.654 (5,41%) de tricuriase (KATZ, 2018). As maiores prevalências encontradas foram nas regiões Norte e Nordeste.

O controle e a erradicação das helmintíases têm sido um grande desafio, porque não há vacinas, os fármacos têm eficácia limitada e tanto a resistência aos fármacos quanto a reinfeção em áreas endêmicas são comuns (MCSORLEY e MAIZELS, 2012). A cronicidade e os sintomas limitados também são características destas doenças (MUSAIGWA et al., 2022).

Devido às dimensões dos parasitas, que podem chegar a 25 metros, a sua longevidade e aos ciclos biológicos que, geralmente, envolvem migração para diferentes tecidos, ocorrem danos teciduais nos hospedeiros. Além da eosinofilia e dos níveis elevados de anticorpos imunoglobulinas E (IgE), comuns nestas infecções, ocorre a polarização da resposta imune para o tipo Th2 e aumento das citocinas interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-9 (IL-9) e interleucina-13 (IL-13), que estão associadas ao reparo dos danos teciduais (MUSAIGWA et al., 2022) (Figura 1).

Uma das principais características dos helmintos parasitas é a habilidade em regular o sistema imune do hospedeiro. Os helmintos secretam ou expõem em sua superfície moléculas bioativas, tais como, proteínas, glicoproteínas, glicanos e lipoproteínas, que seletivamente se ligam a receptores imunológicos em células imunes inatas e adaptativas, e acionam múltiplas vias de sinalização para induzir produção de citocinas anti-inflamatórias e expansão de linfócitos Th2. Neste microambiente imune há inibição da produção das citocinas inflamatórias interleucina-2 (IL-2), interferon-gama (IFN- γ) e interleucina-17 (IL-17), e supressão das respostas anti-parasita do tipo Th1 (HARNETT e



HARNETT, 2008; MAIZELS e YAZDANBAKHS, 2003) (Figura 1). E, mais importante, com o decorrer da infecção e da cronicidade da doença, ocorre o aumento do número de linfócitos T regulatórios (Treg) e da produção de citocinas imunorreguladoras e anti-inflamatórias, interleucina-10 (IL-10), e fator de transformação do crescimento-beta (TGF- β), resultando na diminuição/supressão das respostas imunes Th2 anti-parasita, e estabelecendo-se um estado de tolerância imunológica (Figura 1). O resultado é a sobrevivência do helminto dentro do hospedeiro, com a possibilidade de afetar as respostas imunes não relacionadas ao parasita, como aquelas induzidas pelas vacinas. Estudos recentes testando esta hipótese serão discutidos a seguir.

Os helmintos também podem afetar as respostas imunes por meio de suas interações com o complexo ecossistema de bactérias, fungos, protozoários e vírus intestinais. Os danos na mucosa intestinal, induzidos por helmintos, resultam na translocação de moléculas destes microrganismos para a circulação sistêmica, onde podem mediar a ativação ou regulação imune e contribuir para a modulação das respostas imunes (NKURUNUNGI et al., 2021).

HELMINTÍASES E VACINAÇÕES: estudos observacionais em humanos

Estudos epidemiológicos têm indicado que as respostas imunes vacinais definidas como a produção de anticorpos, soro-conversão, detecção de citocinas, proliferação linfocitária e testes de hipersensibilidade, e a eficácia vacinal (proteção induzida pela imunização quando os indivíduos têm contato com o patógeno), frequentemente, são menores em países tropicais e de baixa renda, em comparação com países ricos de regiões temperadas, e nas áreas rurais em comparação com as áreas urbanas, quando são avaliadas diversas vacinas constituídas de patógenos vivos atenuados ou inativados (NKURUNUNGI et al., 2021). Os fatores envolvidos podem ser de natureza técnica, tais como a qualidade das vacinas administradas e os protocolos de imunização que diferem em diversos países, mas também ao ambiente a que os indivíduos estão expostos, como aqueles em que ocorre alta prevalência de helmintos (WOLDAY et al., 2021; ZHU et al., 2022).

A hipótese atualmente aceita é de que a imunorregulação induzida pelas helmintíases (Figura 1) também modula as respostas vacinais. A maioria das pesquisas publicadas nesta área, com populações em regiões endêmicas, analisa as respostas imunes vacinais; a eficácia das vacinas é menos estudada.

Em revisão e metanálise publicadas recentemente, Natukunda e colaboradores (2022) avaliaram 61 estudos e concluíram que as helmintíases prejudicam as respostas imunes induzidas por vacinas. Apesar dos estudos diferirem quanto às vacinas analisadas, e algumas delas serem mais estudadas, como a Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e anti-sarampo, pode-se concluir que as respostas imunes para vacinas produzidas com patógenos vivos atenuados, tais como, a resposta cutânea à tuberculina (PPD, Purified Protein Derivative) e a soroconversão, foram mais afetadas nos indivíduos com helmintíases (NATUKUNDA et al., 2022). Wait e

colaboradores (2020) também apresentaram uma metanálise de outros 101 estudos, para avaliar se a ocorrência de parasitoses em geral, interferia com as respostas imunes as vacinas licenciadas, e concluíram que a presença de infecção parasitária no momento da vacinação resulta em respostas vacinais reduzidas ao imunizante, e que as helmintíases crônicas têm maior probabilidade de afetar negativamente estas respostas vacinais (WAIT, DOBSON e GRAHAM, 2020). Então, podemos sugerir que há uma correlação negativa entre infecção helmíntica diagnosticada e as respostas vacinais. Alguns estudos realizados com populações em áreas endêmicas são discutidos abaixo.

Na Etiópia, pesquisa realizada em voluntários, associou a fraca imunogenicidade da vacina contra tuberculose BCG com helmintíases crônicas. No grupo que apresentava infecção com algum dos helmintos intestinais, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, ancilostomatídeos, *Taenia spp.*, *Hymenolepis nana* ou *Enterobius vermicularis*, e que foi vacinado com BCG, assim como no grupo não infectado e vacinado, a resposta cutânea à tuberculina foi igualmente positiva, mas o sangue periférico do grupo infectado e vacinado apresentou menos células produtoras de interleucina-12 PPD-específicas do que o sangue de voluntários saudáveis vacinados (ELIAS et al., 2008). Anteriormente, os mesmos pesquisadores demonstraram que indivíduos infectados com os helmintos *A. lumbricoides*, ancilostomatídeos, *T. trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *H. nana* ou *Taenia spp.*, tratados com o anti-helmíntico albendazol e então vacinados com BCG, tinham respostas imunes específicas para tuberculina melhoradas, quando comparadas ao do grupo placebo (ELIAS et al., 2001).

Em estudo realizado no Equador, com 139 crianças com ascaridíase, verificou-se que, aquelas imunizadas com vacina anti-cólera e tratadas com albendazol, tinham taxas maiores de soroconversão (30%) quando comparadas às crianças com ascaridíase, vacinadas, mas não tratadas com o anti-helmíntico (15%) (COOPER et al., 2000). Nookala e colaboradores (2004), na Índia, compararam as respostas imunes de indivíduos infectados com *W. bancrofti*, um filarídeo, o qual, em suas formas adultas, aloja-se nos vasos e gânglios linfáticos (NOOKALA et al., 2004). Indivíduos com elefantíase, assintomáticos e saudáveis, de área endêmica, foram avaliados após a vacinação com toxóide tetânico. O grupo com elefantíase apresentava níveis semelhantes de anticorpos imunoglobulinas G1 (IgG1) anti-tétano, mas níveis menores de imunoglobulinas G2 (IgG2), imunoglobulinas G3 (IgG3) e imunoglobulinas G4 (IgG4) anti-tétano, quando comparado aos outros grupos. O número de linfócitos T anti-tétano no sangue periférico deste grupo era menor, assim como a produção de IFN- γ , apesar do nível de IL-10, uma citocina reguladora e anti-inflamatória estar aumentado, quando comparados aos grupos assintomáticos e saudáveis (NOOKALA et al., 2004).

No Brasil, Monteiro e colaboradores (2007) avaliaram o efeito das infecções com nematóides nos níveis de anticorpos anti-Hbs, que é o antígeno de superfície do vírus da hepatite B, nos soros de escolares de sete anos de idade. Os pesquisadores analisaram grupos de 100 crianças infectados com *A. lumbricoides* ou *T. trichiura* e com anticorpos anti-*Toxocara canis* e 95 crianças

saudáveis. Os dois grupos foram imunizados, ao nascer, com a vacina recombinante da hepatite B e matriculados em escolas primárias públicas, situadas na periferia urbana de Vitória, Espírito Santo. Não houve diferença significativa entre os títulos de anti-HBs entre as crianças infectadas com helmintos e as saudáveis (29,5 IU/ml e 32,9 IU/ml, respectivamente). Os pesquisadores concluíram que as infecções com nematóides intestinais ou *T. canis* não interferem nos títulos dos anticorpos anti-HBs de crianças vacinadas ao nascer, e sugeriram que os efeitos imunorregulatórios dos helmintos estão associados apenas às vacinas aplicadas em indivíduos infectados antes da imunização. Quando os indivíduos são infectados com helmintos após as imunizações, as respostas e memória imunológicas são preservadas (MONTEIRO et al., 2007).

As avaliações epidemiológicas e observacionais em humanos infectados com o platelminto *Schistosoma mansoni* associadas às vacinações são mais numerosas e com dados mais robustos. Em revisão recente, Nono e colaboradores (2022) listaram e discutiram estas pesquisas, que apontam a associação negativa entre a esquistossomose e as respostas vacinais (NONO et al., 2022). Grupos numerosos de crianças infectadas com o parasita, em Uganda (TWEYONGYERE et al., 2019) e Camarões (NONO et al., 2018), e imunizadas com vacina contra o sarampo e, no Brasil e Quênia, imunizadas com vacinas anti-tétano, apresentaram respostas vacinais reduzidas (soroconversão), quando comparadas aos de grupos de crianças saudáveis e vacinadas (RINER et al., 2016; SABIN et al., 1996). Resultados semelhantes foram observados em crianças no Egito e adultos no Quênia, com a vacina da hepatite B (RINER et al., 2016). Avaliações ultrassonográficas, no Egito, em crianças com hepatoesplenomegalia, forma comum da esquistossomose, indicaram correlação negativa entre os títulos de anticorpos anti-HBs, o diâmetro do baço e a extensão do fígado (GHAFAR et al., 1990). Em regiões endêmicas de Camarões, um estudo observacional com mais de 100 crianças infectadas, entre 9 e 12 anos de idade, e imunizadas com vacina da poliomielite antes dos 5 anos de idade, mostrou níveis reduzidos de anticorpos imunoglobulinas G (IgG) anti-poliiovírus. Estes dados indicam que a infecção com *S. mansoni* impacta negativamente a memória imunológica induzida pela vacina da pólio, que induz respostas imunes protetoras de longa duração (RINER et al., 2016).

Em relação às vacinas em fase de testes, trabalho recente de Nouatin e colaboradores (2021), avaliou tanto a imunogenicidade quanto a eficácia do candidato vacinal contra a malária, o GMZ2, um coquetel de proteínas recombinantes de estágio assexuado do *Plasmodium falciparum*. Os voluntários infectados com os helmintos *S. haematobium* ou *S. stercoralis* e vacinados com GMZ2, produziram anticorpos anti-*Plasmodium*, entretanto, desenvolveram mais episódios de malária do que os voluntários saudáveis e vacinados, indicando que a vacina protegeu menos os portadores de helmintíases (NOUATIN et al., 2021).

Somadas a estes estudos observacionais, as análises intervencionistas, isto é, o impacto da terapia anti-helminto na reversibilidade das respostas imunes associadas aos sistemas vacinais em indivíduos doentes, são necessárias (NATUKUNDA et al., 2022; NKURUNUNGI

et al., 2021). Diante disso, um programa multidisciplinar e abrangente em Uganda, o Population differences in Vaccines responses (POPVAC), tem por objetivo analisar diferenças populacionais nas respostas imunes e na eficácia de diversas vacinas licenciadas e em testes. Mais de 400 crianças e adolescentes infectados com *S. mansoni* estão sendo selecionados para diferentes esquemas de tratamento com o praziquantel, fármaco anti-helmíntico e posterior imunização com vacinas contra febre amarela, tifo, BCG e human papillomavirus (HPV). Os protocolos dos tratamentos e das vacinações, assim como os testes, para avaliar as respostas imunes estão descritos em (NKURUNUNGI et al., 2021), e os indivíduos serão monitorados durante vários anos.

HELMINTÍASES E VACINAÇÕES: estudos experimentais em modelos animais

Por causa dos aspectos éticos envolvidos nos estudos com humanos, as pesquisas com modelos animais são essenciais para compreender os mecanismos envolvidos na interferência negativa das helmintíases nas vacinações. O número de trabalhos sobre este assunto é relativamente alto, e selecionamos alguns trabalhos recentes e com resultados significativos para o entendimento dos mecanismos.

Um grupo de pesquisadores da Alemanha infectou camundongos com a microfilária *Litomosoides sigmodontis*, um helminto parasita de roedores, transmitido por uma espécie de ácaro, e muito utilizado como sistema modelo (HOFFMANN et al., 2000). As larvas L3 migram via sistemas linfático e venoso para a cavidade pleural, sofrem duas mudas, atingem a forma adulta e copulam, dando origem a microfilárias que migram para a corrente sanguínea (HOFFMANN et al., 2000). Quando camundongos infectados com *L. sigmodontis* foram imunizados com vacinas contra o vírus influenza da gripe H1N1, a produção de anticorpos IgG1 e IgG2 específicos foi cinco vezes menor e a capacidade neutralizante destes anticorpos foi dez vezes menor do que de anticorpos de animais saudáveis vacinados (HARTMANN et al., 2019). A infecção intranasal com o vírus H1N1 mostrou que o grupo infectado e vacinado estava menos protegido do que o grupo saudável vacinado. Os pesquisadores também detectaram, e atribuíram, a expansão sistêmica e duradoura dos linfócitos Treg (CD4+CD49+LAG-3+), produtores de IL-10, os efeitos imunomoduladores negativos, observados nos animais infectados e vacinados (HARTMANN et al., 2019). Em artigo mais recente, os pesquisadores conseguiram restaurar a eficiência da vacinação nestes animais infectados e vacinados, tratando-os com flubendazol, um fármaco anti-helmíntico, e mais uma dose da vacina anti-H1N1, antes de infectá-los com o vírus H1N1. Neste grupo de animais a proteção foi de 100%, semelhante a de animais saudáveis vacinados (STETTER et al., 2021).

Recentemente, Musaigwa e colaboradores (2022) analisaram os mecanismos envolvidos na redução das respostas imunes em animais infectados com *S. mansoni* e imunizados com vacina anti-poliiovírus. Os camundongos imunizados com duas doses da vacina anti-poliiovírus e, subsequentemente, expostos às cercárias do *S. mansoni* apresentaram níveis de IgG anti-poliiovírus reduzidos durante várias semanas. Mas, quando foram tratados

com praziquantel, a carga parasitária diminui e, os níveis destes anticorpos aumentaram (MUSAIGWA et al., 2022). Quando avaliada a medula óssea dos animais vacinados e infectados, os números de plasmócitos CD138+ (células que produzem anticorpos) e linfócitos B CD19+ CD220+ (células que se diferenciam em plasmócitos) estavam reduzidos, comparado com os de animais saudáveis vacinados. Além disso, o número de células mortas retiradas da medula óssea era maior e mais linfócitos T reg foram encontrados no baço nos animais vacinados e infectados. Quando foram tratados com praziquantel, além da resposta imune induzida pela vacina praticamente se normalizar, menos linfócitos T reg foram detectados. Os autores concluíram que a associação negativa entre a infecção com *S. mansoni* e a habilidade do hospedeiro de produzir anticorpos e manter a memória imunológica para a vacina anti-poliovírus, estava relacionada à morte dos linfócitos B e a ativação de linfócitos Treg, ambas induzidas pelo helminto (MUSAIGWA et al., 2022).

VACINAS ANTI-COVID-19

O vírus da família Coronaviridae, SARS-CoV-2, é responsável pela COVID-19, que resultou na pandemia iniciada em janeiro de 2020 (SHE et al., 2020). As taxas de mortalidade desta virose podem chegar a 50% em pacientes em estágio grave, quando ocorre pneumonia e a síndrome respiratória aguda severa (SARS). O vírus SARS-CoV-2 coloniza as vias áreas superiores e a cavidade naso-faríngea (CHEN et al., 2020). As quatro proteínas estruturais que compõem o SARS-CoV-2 são: Spike, de membrana, de envelope e o nucleocapsídeo, sendo a Spike composta das regiões S1 e S2. A resposta imune adaptativa do hospedeiro é importante para a eliminação viral e tem a participação dos linfócitos B, T

CD4, Th1 e CD8 citotóxicos que produzem perforina, proteína responsável pela lise de células infectadas com o vírus, e de anticorpos neutralizantes (GIORGIO e GALLO-FRANCISCO, 2022; SETTE e CROTTY, 2021) (Figura 2). As respostas imunes antivirais resultam em patologia quando desencadeiam a hiperinflamação, com produção exagerada de citocinas e quimiocinas inflamatórias, e perda funcional do pulmão devido a pneumonia e SARS (FARA et al., 2020; GIORGIO e GALLO-FRANCISCO, 2022) (Figura 2).

Em tempo recorde foram desenvolvidas vacinas anti-COVID-19, em diversas plataformas, algumas delas inéditas para uso em humanos, aprovadas pela Organização Mundial da Saúde para uso emergencial e disponibilizadas em muitos países (SHE et al., 2020); 70,5% da população mundial recebeu pelo menos uma dose de vacina anti-COVID 19, sendo que foram administradas 13,49 bilhões de doses e atualmente administra-se cerca de 42 mil doses por dia (MATHIEU et al, 2023)

As vacinas anti-COVID-19 são de RNA mensageiro (mRNA), da Pfizer, BioNTech (BNT162b2) e Moderna (mRNA-1273), vetor viral (adenovírus), da AstraZeneca/Oxford, (ChAdOx1) e Janssen (Ad26.COVS.2) e vírus inativado da Sinopharm e Sinovac (CoronaVac) (SETTE e CROTTY, 2021). Estas vacinas induzem anticorpos IgG e imunoglobulina A (IgA) neutralizantes, de alta afinidade, que se ligam aos epítopos da proteína Spike e bloqueiam a invasão viral (DISPINSERI et al., 2021). Além disso, as vacinas estimulam respostas imunes celulares e de memória imunológica, eficientemente. No caso das vacinas de mRNA, as proteínas dos vírus são produzidas e expostas pelas células, tais como as células musculares, e ocorre o reconhecimento do complexo peptídeo viral-MHC classe I pelos linfócitos T CD8, conforme ilustrado na Figura 2 (RIJKERS et al., 2021). Os linfócitos T auxiliares

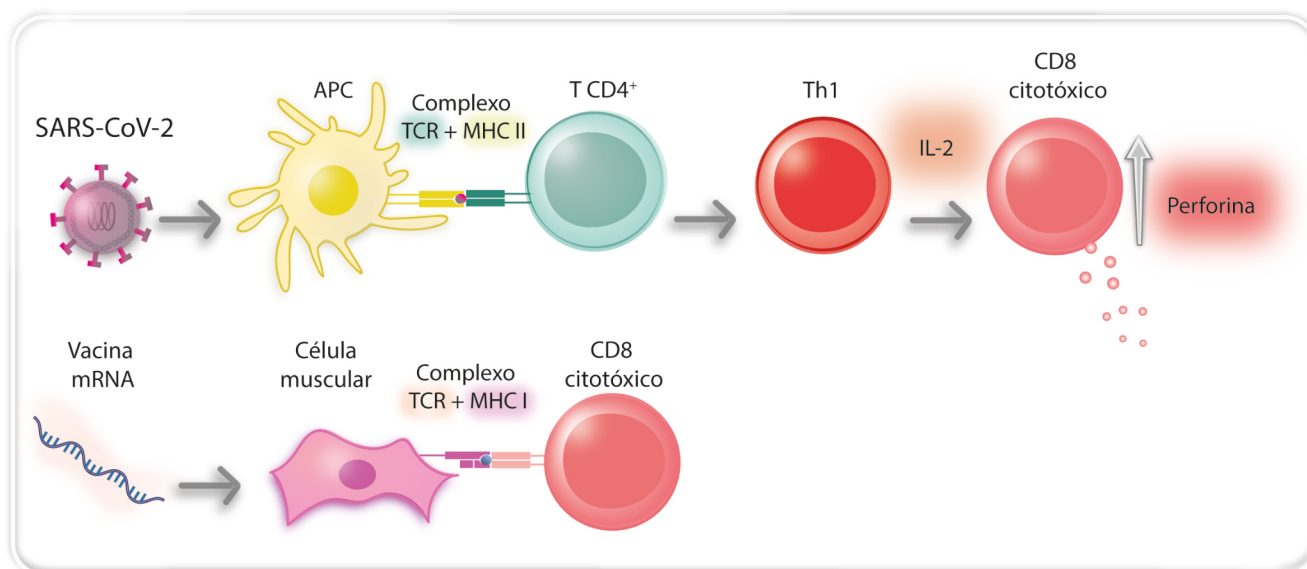


FIGURA 2. Representação esquemática das respostas imunes protetoras frente ao SARS-CoV-2 e às vacinas de mRNA anti-COVID-19. Após o contato do SARS-CoV-2 com as vias respiratórias de humanos, as células apresentadoras de antígenos (APC) realizam o reconhecimento e o processamento do antígeno viral, levando à formação do complexo peptídeo viral-MHC classe II, reconhecido pelo receptor de linfócito T (TCR) CD4+, presentes em órgãos linfóides periféricos. Como resultado, a resposta imune Th1 é estabelecida, com produção de IL-2, proliferação e ativação de linfócitos T CD8 citotóxicos e ação da perforina. Vacinas de mRNA induzem a produção e a exposição do antígeno viral pelas células musculares, reconhecimento do complexo peptídeo viral-MHC classe I pelos linfócitos T CD8+ gerando resposta imunológica protetora e de memória.



foliculares (linfócitos Tfh) também são induzidos, principalmente, pelas vacinas de mRNA, e nos centros germinais dos folículos linfóides ocorre vigorosa estimulação dos linfócitos B de memória de longa vida e plasmócitos anti-SARS-CoV-2, com a produção de anticorpos de alta afinidade (MUDD et al., 2022).

HELMINTÍASES E COVID-19

Vários artigos têm abordado o tema da co-infecção COVID e helmintos (AL- KURAI SHY et al., 2023; ALROUJI et al., 2023; HAYS et al., 2020; PANIZ- MONDOLFI et al., 2021; WOLDAY et al., 2021; ZHU et al., 2022). Estes são, na maioria, revisões e comentários, em que os autores discutem e formulam a hipótese que as helmintíases teriam efeito benéfico no desenvolvimento da COVID-19. A imunomodulação (respostas Th2 e Treg e produção de citocinas anti-inflamatórias) induzida pelas helmintíases em indivíduos infectados com o vírus COVID-19, regularia ou suprimiria a hiperinflamação observada nas fases tardias da infecção com o COVID-19, e evitaria a gravidade dos sintomas da doença (pneumonia e SARS).

Além dos efeitos imunorregulatórios das helmintíases, outros pontos que, segundo os autores, reforçariam esta hipótese são os estudos epidemiológicos, realizados na década passada, que mostraram uma relação inversa entre várias helmintíases e o desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo 2 (HAYS et al., 2020). E uma pesquisa recente, realizada com 751 pacientes com COVID-19, na Etiópia, que constatou que apenas 10% dos que apresentavam COVID-19 grave também tinham helmintíases, enquanto 51% dos pacientes com sintomas leves de COVID-19 apresentavam as verminoses, os autores sugeriram que a co-infecção reduz o risco de sintomas graves da COVID-19 em pacientes africanos devido aos efeitos imunomodulatórios dos parasitas (WOLDAY et al., 2021), e explicaria as taxas de mortalidade menores de pacientes com COVID-19 observadas em áreas endêmicas. Entretanto, é preciso cautela para interpretar estas informações. Há pouquíssimos dados epidemiológicos e clínicos avaliando a relação: sintomas da COVID-19 e helmintíases em áreas endêmicas, assim como faltam pesquisas do impacto das parasitoses na gravidade da COVID-19 e dos mecanismos imunológicos envolvidos, inclusive em modelos animais. Além disso, diversos países, incluídos aqueles com áreas endêmicas para helmintíases, tiveram dificuldades na realização de testes para a COVID-19 e apresentaram subnotificações de doentes e mortes (PANIZ-MONDOLFI et al., 2021). E, mais importante, vários dados epidemiológicos não confirmam a suposição de que há menos casos graves de COVID-19 em regiões endêmicas para helmintíases. Por exemplo, nas regiões da bacia amazônica, o estado do Amazonas, com áreas endêmicas para diversos helmintos, tais como *A. lumbricoides* e ancilostomatídeos, com prevalência de 45% a 95% em povos indígenas (OLIVEIRA, GURGEL-GONÇALVES e MACHADO, 2016), foi o mais impactado do Brasil na expansão da COVID-19 e nas taxas de mortalidade; cerca de 250% maiores que o restante do país (RAMÍREZ et al., 2020). Na Amazônia colombiana, a prevalência de parasitoses intestinais chega a 70,5%, e a população foi afetada gravemente pelo SARS-CoV-2 (RAMÍREZ et al., 2020). Na Venezuela, estima-se a prevalência de helmintos transmitidos pelo solo nas

comunidades rurais em 65%, e a população foi, também, severamente afetada pela infecção com o vírus da COVID-19 (NASTASI-MIRANDA, 2015; PANIZ-MONDOLFI et al., 2021). Assim, nestas populações sul-americanas, a prevalência alta de helmintíases não parece ter proporcionado um benefício em termos de morbidade ou mortalidade relacionada ao SARS-CoV-2.

HELMINTÍASES E AS VACINAS ANTI-COVID-19

Em relação aos efeitos das helmintíases nas vacinas anti-COVID-19, consideramos compreensível a preocupação dos pesquisadores com os possíveis efeitos negativos destas parasitoses nas respostas imunes dos indivíduos imunizados com as vacinas anti-COVID-19. Afinal, as análises das respostas imunes para diversos tipos de vacinas contra outros patógenos, claramente, indicam efeito negativo dos parasitas nas imunizações.

Até o presente, nenhum estudo observacional ou epidemiológico sobre as vacinas anti-COVID-19 e a influência das helmintíases nas respostas vacinais foi publicado. As pesquisas são necessárias, assim como os estudos em regiões endêmicas, pois esclarecerão se as populações que residem nestas áreas têm, por exemplo, memória imunológica prejudicada, a produção de anticorpos menos longa após a vacinação anti-COVID-19, e se estão menos protegidas da infecção viral. E assim, caso fique comprovada a influência das helmintíases na vacinação anti-COVID-19 serão necessários ajustes, e estabelecer estratégias tais como, reforço vacinal adicional, quimioterapia em massa e preventiva ou dirigida, com anti-helmínticos, e triagens em intervalos regulares em grupos das populações afetadas das áreas endêmicas.

CONCLUSÃO

Os parasitas helmintos causam infecções crônicas de longa duração e têm estratégias sofisticadas e complexas de evasão das respostas imunes do hospedeiro, que podem, também, interferir nas reações imunes contra antígenos não relacionados ao parasita, como por exemplo, as vacinas. Durante a infecção com helmintos, ocorre a expansão sistêmica e duradoura de linfócitos Th2 e Treg, produtores de citocinas anti- inflamatórias e envolvidos na imunorregulação. Estudos epidemiológicos e observacionais em humanos e experimentais confirmam a influência das helmintíases no sistema imunológico e nas respostas imunes induzidas pelas vacinas licenciadas tais como, a BCG e a anti-poliomelite e experimental como a da malária. Assim, a preocupação dos pesquisadores sobre possíveis efeitos supressores das helmintíases nas respostas imunes induzidas pela vacinação anti-COVID-19, é compreensível. Apesar de necessárias, as pesquisas avaliando estes aspectos da vacinação anti-COVID-19 não foram reportadas, mas são necessárias, e dependendo das conclusões, devem influenciar nas estratégias vacinais. É importante que as doenças endêmicas da pobreza, como as helmintíases, e as populações que sofrem com elas sejam menos negligenciadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às agências de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundo de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Estadual de Campinas (FAPEX) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio nas pesquisas. E agradecemos à Ana Carolina Andrade Vitor Kayano pelas ilustrações.

REFERÊNCIAS

- ABDOLI, A. Helminths and COVID-19 Co-Infections: A Neglected Critical Challenge. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 3, n. 5, p. 1039–1041, 9 out. 2020. DOI: 10.1021/acspsci.0c00141
- AKELEW, Y. et al. Immunomodulation of COVID - 19 severity by helminth co - infection: Implications for COVID - 19 vaccine efficacy. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 10, n. 3, mar. 2022. DOI: 10.1002/iid3.573
- AL-KURASHI, H. M. et al. The Potential Nexus between Helminths and SARS-CoV- 2 Infection: A Literature Review. **Journal of Immunology Research**, v. 2023, p. 1–14, 20 jun. 2023. DOI: 10.1155/2023/5544819
- ALROUJI, M. et al. Immunological interactions in HELMINTHS - SARS COV - 2 coinfection: Could old enemy be a friend today? **Parasite Immunology**, v. 45, n. 5, p. e12982, maio 2023. DOI: 10.1111/pim.12982
- CHACIN-BONILLA, L.; CHACÓN-FONSECA, N.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. Emerging issues in COVID-19 vaccination in tropical areas: Impact of the immune response against helminths in endemic areas. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 42, p. 102087, jul. 2021. DOI: 10.1016/j.tmaid.2021.102087
- CHEN, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620–2629, 13 abr. 2020. DOI: 10.1172/JCI137244
- COOPER, P. J. et al. Albendazole Treatment of Children with Ascariasis Enhances the Vibriocidal Antibody Response to the Live Attenuated Oral Cholera Vaccine CVD 103 - HgR. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 182, n. 4, p. 1199–1206, out. 2000. DOI: 10.1086/315837
- DISPINSERI, S. et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 2670, dez. 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-22958-8
- EGWANG, T. G.; OWALLA, T. J.; KEMIGISHA, M. COVID-19 vaccine trials must include helminth-infected cohorts. **Nature Immunology**, v. 23, n. 2, p. 148–148, fev. 2022. DOI: 10.1038/s41590-021-01116-8
- ELIAS, D. et al. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette–Guérin (BCG) vaccination. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 123, n. 2, p. 219–225, 20 dez. 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2001.01446.x
- ELIAS, D. et al. Poor immunogenicity of BCG in helminth infected population is associated with increased in vitro TGF-β production. **Vaccine**, v. 26, n. 31, p. 3897– 3902, jul. 2008. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.04.083
- FARA, A. et al. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. **Open Biology**, v. 10, n. 9, p. 200160, set. 2020. DOI: 10.1098/rsob.200160
- FLANAGAN, K. L. et al. Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination over the Life Course. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 33, n. 1, p. 577–599, 6 out. 2017. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100616-060718
- GHAFFAR, Y. A. et al. Hepatitis B Vaccination in Children Infected with Schistosoma mansoni: Correlation with Ultrasonographic Data. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 43, n. 5, p. 516–519, 1 nov. 1990. DOI: 10.4269/ajtmh.1990.43.516
- GIORGIO, S.; GALLO-FRANCISCO, P. H. Aspectos evolutivos dos fenômenos imunopatológicos com ênfase na COVID-19. **Arquivos de Asma Alergia e Imunologia**, v. 6, n. 3, 2022. DOI: 10.5935/2526-5393.20220037
- GRIFONI, A. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. **Cell**, v. 181, n. 7, p. 1489- 1501.e15, jun. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015
- HARNETT, W.; HARNETT, M. M. Therapeutic immunomodulators from nematode parasites. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 10, p. e18, jun. 2008. DOI: 10.1017/S1462399408000720
- HARTMANN, W. et al. Helminth Infections Suppress the Efficacy of Vaccination against Seasonal Influenza. **Cell Reports**, v. 29, n. 8, p. 2243- 2256.e4, nov. 2019. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.10.051
- HARTMANN, W. et al. Pre-existing helminth infection impairs the efficacy of adjuvanted influenza vaccination in mice. **PLOS ONE**, v. 17, n. 3, p. e0266456, 31 mar. 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0266456
- HAYS, R. et al. Helminth coinfection and COVID-19: An alternate hypothesis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, p. e0008628, 17 ago. 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008628
- HOFFMANN, W. et al. Litomosoides sigmodontis in Mice: Reappraisal of an Old Model for Filarial Research. **Parasitology Today**, v. 16, n. 9, p. 387–389, set. 2000. DOI: 10.1016/s0169-4758(00)01738-5
- KATZ, N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helmintoses – Belo Horizonte: CPqRR, 2018.
- MAIZELS, R. M.; YAZDANBAKSHI, M. Immune Regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 9, p. 733– 744, set. 2003. DOI: 10.1038/nri1183
- MARTVISET, P. et al. Current prevalence and geographic distribution of helminth infections in the parasitic endemic areas of rural Northeastern Thailand. **BMC Public Health**, v. 23, n. 1, p. 448, 8 mar. 2023. DOI: 10.1186/s12889-023-15378-4
- MATHIEU, E et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). 2020. Disponível em: < <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations#citation> > . Acesso em: 31.jul.2023.



- MCSORLEY, H. J.; MAIZELS, R. M. Helminth Infections and Host Immune Regulation. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 4, p. 585–608, out. 2012. DOI: 10.1128/CMR.05040-11
- MONTEIRO, M. B. C. L. et al. Intestinal helminthes and/or Toxocara infection are unrelated to anti-HBs titers in seven-year-old children vaccinated at birth with recombinant hepatitis B vaccine. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 2, p. 147–151, abr. 2007. DOI: 10.1590/S0037-86822007000200001
- MUDD, P. A. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans. **Cell**, v. 185, n. 4, p. 603–613.e15, fev. 2022. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.026
- MUSAIGWA, F. et al. Schistosoma mansoni infection induces plasmablast and plasma cell death in the bone marrow and accelerates the decline of host vaccine responses. **PLOS Pathogens**, v. 18, n. 2, p. e1010327, 14 fev. 2022. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010327
- NASTASI-MIRANDA, J. A. Prevalencia de parasitosis intestinales en unidades educativas de Ciudad Bolívar, Venezuela. **Revista CUIDARTE**, v. 6, n. 2, p. 1077, 17 jul. 2015. DOI: 10.15649/cuidarte.v6i2.181
- NATUKUNDA, A. et al. The effect of helminth infection on vaccine responses in humans and animal models: A systematic review and meta-analysis. **Parasite Immunology**, v. 44, n. 9, set. 2022. DOI: 10.1111/pim.12939
- NKURUNUNGI, G. et al. Effect of intensive treatment for schistosomiasis on immune responses to vaccines among rural Ugandan adolescents: randomised controlled trial protocol A for the ‘POPulation differences in VACCine responses’ (POPVAC) programme. **BMJ Open**, v. 11, n. 2, p. e040426, fev. 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040426
- NONO, J. K. et al. Schistosomiasis Burden and Its Association With Lower Measles Vaccine Responses in School Children From Rural Cameroon. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 2295, 9 out. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02295
- NONO, J. K. et al. Influence of schistosomiasis on host vaccine responses. **Trends in Parasitology**, v. 38, n. 1, p. 67–79, jan. 2022. DOI: 10.1016/j.pt.2021.07.009
- NOOKALA, S. et al. Impairment of Tetanus-Specific Cellular and Humoral Responses following Tetanus Vaccination in Human Lymphatic Filariasis. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 5, p. 2598–2604, maio 2004. DOI: 10.1128/IAI.72.5.2598-2604.2004
- NOUATIN, O. et al. Exploratory analysis of the effect of helminth infection on the immunogenicity and efficacy of the asexual blood-stage malaria vaccine candidate GMZ2. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 6, p. e0009361, 1 jun. 2021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009361
- OLIVEIRA, R. A.; GURGEL-GONÇALVES, R.; MACHADO, E. R. Intestinal parasites in two indigenous ethnic groups in northwestern Amazonia. **Acta Amazonica**, v. 46, n. 3, p. 241–246, set. 2016. DOI: 10.1590/1809-4392201505883
- PANIZ-MONDOLFI, A. E. et al. COVID-19 and helminth infection: Beyond the Th1/Th2 paradigm. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 5, p. e0009402, 24 maio 2021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009402
- RAMÍREZ, J. D. et al. SARS-CoV-2 in the Amazon region: A harbinger of doom for Amerindians. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. e0008686, 29 out. 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008686
- RIJKERS, G. T. et al. Antigen Presentation of mRNA-Based and Virus-Vectored SARS-CoV-2 Vaccines. **Vaccines**, v. 9, n. 8, p. 848, 3 ago. 2021. DOI: 10.3390/vaccines9080848
- 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 Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 12, p. e0005180, 7 dez. 2016. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005180
- SABIN, E. A. et al. Impairment of Tetanus Toxoid-Specific Th1-like Immune Responses in Humans Infected with Schistosoma mansoni. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 173, n. 1, p. 269–272, jan. 1996. DOI: 10.1093/infdis/173.1.269
- SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v. 184, n. 4, p. 861–880, fev. 2021.
- SHE, J. et al. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. **Clinical and Translational Medicine**, v. 9, n. 1, jan. 2020. DOI: 10.1186/s40169-020-00271-z
- STETTER, N. et al. A Combination of Deworming and Prime-Boost Vaccination Regimen Restores Efficacy of Vaccination Against Influenza in Helminth-Infected Mice. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 784141, 21 dez. 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.784141
- TWEYONGYERE, R. et al. Effect of Schistosoma mansoni infection and its treatment on antibody responses to measles catch-up immunisation in pre-school children: A randomised trial. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 2, p. e0007157, 14 fev. 2019. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007157
- UDALL, D. N. Recent Updates on Onchocerciasis: Diagnosis and Treatment. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 1, p. 53–60, jan. 2007. DOI: 10.1086/509325
- WAIT, L. F.; DOBSON, A. P.; GRAHAM, A. L. Do parasite infections interfere with immunisation? A review and meta-analysis. **Vaccine**, v. 38, n. 35, p. 5582–5590, jul. 2020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.06.064
- WHITEHEAD, B. et al. Helminths and COVID-19 susceptibility, disease progression, and vaccination efficacy. **Trends in Parasitology**, v. 38, n. 4, p. 277–279, abr. 2022. DOI: 10.1016/j.pt.2022.01.007
- WOLDAY, D. et al. Effect of co-infection with intestinal parasites on COVID-19 severity: A prospective observational cohort study. **EClinicalMedicine**, v. 39, p. 101054, set. 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101054
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Soil-transmitted helminth infections. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>. Acesso em: 15 ago. 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 10 out. 2023.



ZHU, F. et al. A New Role for Old Friends: Effects of Helminth Infections on Vaccine Efficacy. **Pathogens**, v. 11, n. 10, p. 1163, 8 out. 2022. DOI: 10.3390/pathogens11101163

