

Infecções Parasitárias Intracelulares e a Resposta Imunológica: com ênfase em *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania spp*

Carolina Francisca Dias de Souza*, Lillian de Castro Ribeiro, Marília Carneiro Pessôa Silva³, Luiz da Silva Maia Neto⁴, Izabela Oliveira de Barros Nonato⁵

¹Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (*carolina.diazz.eu@gmail.com)

²Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴Doutor em Energia Nuclear, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

⁵Mestranda em Morfotecnologia, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Histórico do Artigo: Submetido em: 22/09/2025 – Revisado em: 15/03/2026 – Aceito em: 23/05/2026

RESUMO

O *Trypanosoma cruzi* e a *Leishmania spp.* são parasitas intracelulares, agentes etiológicos da Doença de Chagas e Leishmaniose, respectivamente. Ambas integram o grupo de doenças denominadas Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), possuem ampla distribuição geográfica, tendo seu foco principal nas Américas. Esses protozoários desenvolveram mecanismos sofisticados para driblar a resposta imune do hospedeiro humano, garantindo sua sobrevivência sem comprometer totalmente a viabilidade do hospedeiro. O sistema imunológico, por sua vez, conta com diversas estratégias de defesa, que envolvem tanto a resposta imune humoral quanto a celular. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Este trabalho tem como objetivo entender a evasão do parasito frente aos mecanismos de defesa do hospedeiro e descrever os principais processos de ação das células imunitárias. Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática, descritiva, a partir das bases de dados PubMed e SciELO, com publicações entre os anos de 2020 e 2025, utilizando como descritores: “Intracellular protozoan”, “*Trypanosoma cruzi*”, “Leishmaniasis”, “Host immunity”, “Pathogenesis” e “Mechanism”. Foram selecionados 47 artigos com base nos critérios de inclusão. Os resultados evidenciam que células da imunidade inata, como macrófagos, células dendríticas e células Natural Killer (NK), são fundamentais na detecção desses parasitas por meio de receptores como TLRs, NLRs e RLRs. Conclui-se que a capacidade desses parasitas de residir e se replicar no interior das células do hospedeiro, representa um importante desafio para o sistema imunológico que exige mecanismos de defesa altamente especializados.

Palavras-Chaves: *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania spp.*, Vacúolo parasitóforo, Célula hospedeira, Epidemiologia.

“Intracellular parasitic infection and the immune response with emphasis on *Leishmania* and *Trypanosoma*”

ABSTRACT

Trypanosoma cruzi and *Leishmania spp.* are intracellular protozoan parasites, etiological agents of Chagas disease and leishmaniasis, respectively. Both are classified as Neglected Tropical Diseases (NTDs) and exhibit broad geographic distribution, with a primary prevalence in the Americas. These protozoa have evolved sophisticated mechanisms to evade the host immune response, allowing their persistence without fully compromising host viability. The host immune system, in turn, employs diverse defense strategies involving both humoral and cellular responses. Understanding these mechanisms is essential for the development of more effective therapeutic strategies. This study aimed to investigate the immune evasion strategies employed by these parasites and to describe the major mechanisms of immune cell activation in response to infection. A systematic and descriptive literature review was conducted using the PubMed and SciELO databases, focusing on publications from 2020 to 2025. The following descriptors were used: “Intracellular protozoan,” “*Trypanosoma cruzi*,” “Leishmaniasis,” “Host immunity,” “Pathogenesis,” and “Mechanism.” A total of 47 articles were selected based on predefined inclusion criteria. The findings highlight the essential role of innate immune cells—such as macrophages, dendritic cells, and Natural Killer (NK) cells—in the detection of these parasites through pattern recognition receptors (PRRs), including Toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors (NLRs), and RIG-I-like receptors (RLRs). It is concluded that the ability of these parasites to survive and replicate within host cells represents a significant immunological challenge that requires highly specialized defense mechanisms.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania spp.*, Parasitophorous vacuole, Host cell, Epidemiology.

De Souza CFD, Ribeiro LC, Silva MCP, Maia Neto, LS, Nonato IOB. Infecções Parasitárias Intracelulares e a Resposta Imunológica: com ênfase em *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania spp.* Revista Universitária Brasileira. 2026;4(3):85 – 101.



Direitos do Autor. A Revista Universitária Brasileira utiliza a licença *Creative Commons* (CC BY 4.0)

1. Introdução

A infecção por protozoários representa uma das doenças parasitárias mais prevalentes em humanos e exerce um papel importante na morbidade e mortalidade global, especialmente em países em desenvolvimento. Muitos desses protozoários são considerados parasitas intracelulares, pois invadem a célula do hospedeiro, utilizando sua maquinaria metabólica para replicação e sobrevivência^{1,2,3}.

Os protozoários constituem uma grande família de organismos unicelulares, que inclui as espécies como *Plasmodium*, *Leishmania*, *Toxoplasma* e *Trypanosoma*. Essas infecções são tipicamente transmitidas pela via fecal-oral ou por vetores artrópodes, como flebotomíneos ou mosquitos. As infecções por protozoários intracelulares, representam um grande desafio para a saúde global e impõe exigências complexas à imunidade do hospedeiro. As respostas imunes aos parasitas variam de forma ampla, e os parasitas desenvolveram mecanismos imunomoduladores sofisticados que favorecem o desenvolvimento de infecções crônicas. Embora existam tratamentos para diferentes espécies, recorrências e infecções persistentes são comuns. Uma resposta imune eficaz é essencial para a sobrevivência após a infecção, sobretudo em indivíduos imunocomprometidos^{4,5,6}.

Dentre os protozoários de maior relevância para este estudo, destacam-se o *Trypanosoma cruzi* e a *Leishmania* spp., agentes etiológicos da doença de Chagas e da leishmaniose, respectivamente, e que compartilham relações evolutivas. As infecções causadas por parasitas intracelulares exigem do sistema imunológico um equilíbrio entre o controle efetivo e a limitação do dano tecidual. Sendo assim, a ausência de uma resposta imune eficaz pode resultar em uma infecção disseminada, enquanto uma resposta exacerbada pode provocar danos irreversíveis aos tecidos^{4,5,6}.

Parasitas como *T. cruzi* e *Leishmania* spp. possuem mecanismos altamente especializados para escapar da destruição pelo sistema imune, ao mesmo tempo que evitam a morte do hospedeiro. O sistema imunológico, por sua vez, dispõe de diversos mecanismos de defesa. A resposta humoral predomina quando os organismos invadem a corrente sanguínea, como na tripanossomíase, enquanto a imunidade celular é mais relevante em infecções teciduais, como na leishmaniose cutânea. Em muitos casos, o hospedeiro com infecção crônica desenvolve resistência à reinfeção, fenômeno conhecido como imunidade concomitante. A capacidade desses parasitas de sobreviver em células fagocitárias, como os macrófagos, evidencia sua aptidão para subverter os mecanismos microbicidas do hospedeiro. Nesse contexto, a ativação de células T e a liberação de citocinas são fundamentais para o controle da infecção^{4,5,6}.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que mais de 7 milhões de pessoas estejam infectadas por *T. cruzi* no mundo, resultando em mais de 10.000 óbitos anuais. A Leishmaniose visceral (LV), por sua vez, registra de 50.000 a 90.000 novos casos anualmente, enquanto a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) atinge entre 600.000 a 1 milhão. Apesar do maior número de casos da LTA, a LV é responsável pela maior letalidade^{7,8}.

A América do Sul concentra a maior carga global da doença de Chagas, com 4 a 5 milhões de pessoas infectadas, especialmente no Brasil, na Argentina, na Bolívia e na Venezuela. Mundialmente, 71 países são considerados endêmicos para as duas formas clínicas da Leishmaniose. Entre os 11 países com maior número de casos da LTA, três estão situados na América do Sul, sendo eles: Brasil, Colômbia e Peru, representando juntos 12,85% dos casos globais. Em relação à Leishmaniose Visceral, a doença é registrada em 13 países das Américas, sendo o Brasil responsável por 94% dos casos notificados^{9,10}.

O Brasil é considerado um país endêmico para a Doença de Chagas e para as duas formas de Leishmaniose. Em um levantamento recente, foram registrados 2.603 casos confirmados de doença de Chagas aguda (DCA) distribuídos pelas cinco regiões do país. A região Norte, concentrou 95,24% desses casos, seguida pela região Nordeste com 3,80%, enquanto as demais regiões somaram apenas 0,96% dos casos^{9,10}.

Em 2022, estimativas apontaram que o número de pessoas infectadas pelo *T. cruzi* no Brasil ultrapassava de 1 milhão, com variações entre 1,9 a 4,6 milhões de infectados. A taxa de mortalidade é alta: entre 2012 a 2022, foram registrados, em média, 4.000 mortes anuais pela doença. Entre 2014 e 2024, foram notificados 26.845 novos casos de Lv, com 2.347 óbitos e letalidade de 7,81%. No mesmo período, a LTA contabilizou 163.596, com uma taxa de detecção de 62,32%^{11,12,13}.

No estado de Pernambuco, observou-se um aumento nos casos crônicos de doença de Chagas, com 5.564 novos registros apenas em 2023. Entre os anos de 2010 e 2021, foram relatados 1.179 casos da LV. Já entre 2007 e 2022, a LTA apresentou 5.648 casos notificados no estado^{14,15,16}.

Em virtude da relevância epidemiológica e imunológica das infecções causadas por *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania spp.*, torna-se essencial compreender os mecanismos de interação entre esses protozoários e o sistema imunológico do hospedeiro, bem como os fatores que contribuem para a persistência da infecção e agravamento clínico. Este trabalho tem como objetivo analisar os principais mecanismos de resposta imune do hospedeiro, assim como as estratégias de evasão desenvolvidas por protozoários intracelulares, como *T. cruzi* e *Leishmania*, visando compreender a complexa interação parasita-hospedeiro e identificar potenciais alvos para intervenções terapêuticas^{14,15,16}.

2. Referencial Teórico

2.1. Classificação taxonômica de *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania spp.*

A família Trypanosomatidae pertence à ordem Kinetoplastida, inclui protozoários flagelados obrigatoriamente parasitas, amplamente distribuídos em regiões tropicais e subtropicais. Esses organismos pertencem ao filo Euglenozoa e à classe Kinetoplastea, caracterizados pela presença do cinetoplasto, uma estrutura mitocondrial rica em DNA, essencial para o metabolismo e replicação do parasita, além de marcador evolutivo importante. Além disso, são divididos em heteroxenos, caracterizados por alterar o ciclo de vida entre um inseto vetor e um hospedeiro vertebrado ou uma planta; e monoxenos, que são parasitas presumivelmente exclusivos de hospedeiros invertebrados, principalmente insetos. Os tripanossomatídeos heteroxenos são os agentes causadores de doenças humanas graves que são transmitidas principalmente por um inseto vetor, como a doença de Chagas (causada pelo *Trypanosoma cruzi*) e as diversas formas de leishmaniose cutânea e visceral, causadas por *Leishmania spp.*^{17,18}.

No caso do *Trypanosoma cruzi*, para identificar as diferentes linhagens genéticas do parasito, é necessária uma descrição molecular, devido às diferenças morfológicas não se mostrarem aparentes entre as linhagens. A classificação atualmente utilizada é baseada em uma abordagem de genotipagem multilocus, que dividiu a diversidade genética em seis grupos denominados "Unidades de Tipagem Discreta" (DTUs), que incluem TcI, TcII, TcIII, TcIV, TcV e TcVI. No entanto, após a determinação das DTUs, ainda assim, as linhagens TcBat e TcIV-USA foram descobertas. Sendo assim, um novo sistema de classificação atualizado não deve ser descartado^{19,20}.

Por sua vez, o gênero *Leishmania* apresenta uma classificação mais complexa, agrupando diversas espécies em subgêneros, como *L. (Leishmania)*, *L. (Viannia)*, *L. (Sauroleishmania)* e *L. (Mundinia)*. É possível classificar esses subtipos com base nas características morfológicas, no ciclo de vida e na filogenia molecular. As espécies do subgênero *Viannia*, como *L. braziliensis*, são mais encontradas nas Américas e estão associadas às formas mucocutâneas da doença. Já o subgênero *L. (Leishmania)* inclui espécies como o *L. infantum*, associado à forma visceral da doença. Assim, a identificação precisa dessas espécies continua sendo alvo de estudos, visto que podem direcionar a diferentes tratamentos e desfechos clínicos^{21,22,23,24}.

2.2. Ciclo de vida e morfologia

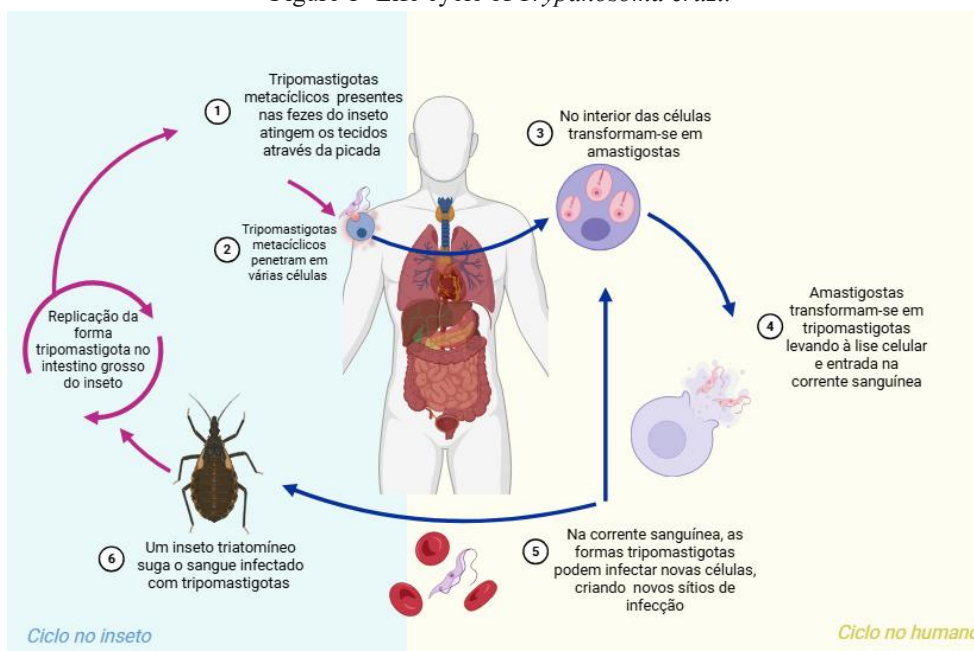
Eles apresentam características quanto à adaptação a organismos, ambientes hospedeiros distintos e à adequação e ao desenvolvimento de resistência à ação de drogas destinadas ao controle da infecção, criando assim um desafio a qualquer estratégia terapêutica. Tal adaptabilidade consiste nas mudanças morfológicas e bioquímicas. A exemplo do *T. cruzi* que possui cinco formas de desenvolvimento morfológicamente distintas: formas epimastigotas multiplicativas não infecciosas, tripomastigotas metacíclicas infecciosas menos replicativas que povoam o inseto vetor, uma forma amastigota intracelular que se multiplica dentro das células

hospedeiras de mamíferos, formas amastigotas e tripomastigotas extracelulares infecciosas que entram na corrente sanguínea do hospedeiro mamífero. *Leishmania* spp. têm duas formas de desenvolvimento bem definidas: formas promastigotas que colonizam vetores de insetos (divididas em subgrupos metacíclicos não infecciosos pró-cíclicos e infecciosos) e formas amastigotas que se multiplicam dentro de células hospedeiras de mamíferos (principalmente macrófagos)³.

A doença de Chagas pode ser transmitida por diversas vias, sendo a principal a vetorial, na qual os triatomíneos (barbeiros) eliminam fezes contendo tripomastigotas durante a alimentação, e o parasita entra no organismo humano por mucosas ou feridas na pele. Outras formas de transmissão incluem transfusão de sangue contaminado, transplante de órgãos de doadores infectados e transmissão congênita, da mãe infectada para o feto. Além disso, a via oral tem ganhado destaque, ocorrendo pela ingestão de alimentos contaminados com fezes de triatomíneos infectados, principalmente açaí, caldo de cana, suco de goiaba, água contaminada, suco de palmito e frutas silvestres mal higienizadas^{25,26} (Figura 1).

Figura 1 – Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*.

Figure 1- Life cycle of *Trypanosoma cruzi*.



Fonte: Elaboração própria (2025)

Source: Author's own (2025)

A forma de transmissão da leishmaniose se dá pela picada da fêmea do mosquito da espécie flebotomíneo, que é popularmente chamado de mosquito-palha, infectado pelo parasita, a transmissão entre humanos é até então desconhecida²⁷.

A fêmea do Triatomíneo, conhecida popularmente como barbeiro, é hematófaga, ou seja, se alimenta de sangue. Com essa prática, ao sugar o sangue de um organismo infectado pelo *T. cruzi*, o triatomíneo se contamina com a forma tripomastigota metacíclica, que se transforma em epimastigotas na parte anterior do estômago do inseto, onde apenas uma pequena quantidade sobrevive à digestão. Estes se multiplicam por divisão binária no intestino, onde, posteriormente, diferenciam-se em tripomastigotas metacíclicos, que se aderem à região retal e são eliminadas junto às fezes durante o repasto sanguíneo. Ao penetrar a pele do hospedeiro vertebrado por meio da pequena lesão deixada pela picada do inseto, esses parasitos invadem

células, onde se transformam em amastigotas, que se replicam e voltam à forma tripomastigota, que alcança o sangue e pode atingir diversos órgãos²⁸.

Ao alimentar-se do sangue de um hospedeiro infectado, a fêmea do flebotomíneo adquire formas amastigotas do parasita *Leishmania*, que se transformam em promastigotas e se multiplicam no intestino do inseto vetor. Após sofrerem metaciclogênese, tornando-se promastigotas metacíclicas, formas infectantes que migram para a região bucal do inseto, chamada de probóscide. Durante uma nova picada, essas formas são injetadas no hospedeiro vertebrado e fagocitadas por células do sistema fagocítico-mononuclear, onde voltam a se diferenciar em amastigotas. No interior dessas células, multiplicam-se até causar a lise celular, espalhando-se para a corrente sanguínea, podendo infectar novas células³⁰.

2.3. Vetores e formas evolutivas nos hospedeiros vertebrados e invertebrados

Os tripomastigotas metacíclicos são transmitidos por triatomíneos que são taxonomicamente classificados para a ordem Hemiptera, a família Reduviidae e a subfamília Triatominae. Cerca de 150 espécies pertencem aos Triatomíneos. *Triatoma rubrofasciata*, a única espécie de triatomíneo distribuída em todo o mundo, desenvolve-se em ninhos de ratos em portos dos trópicos e subtropicais^{31,32}.

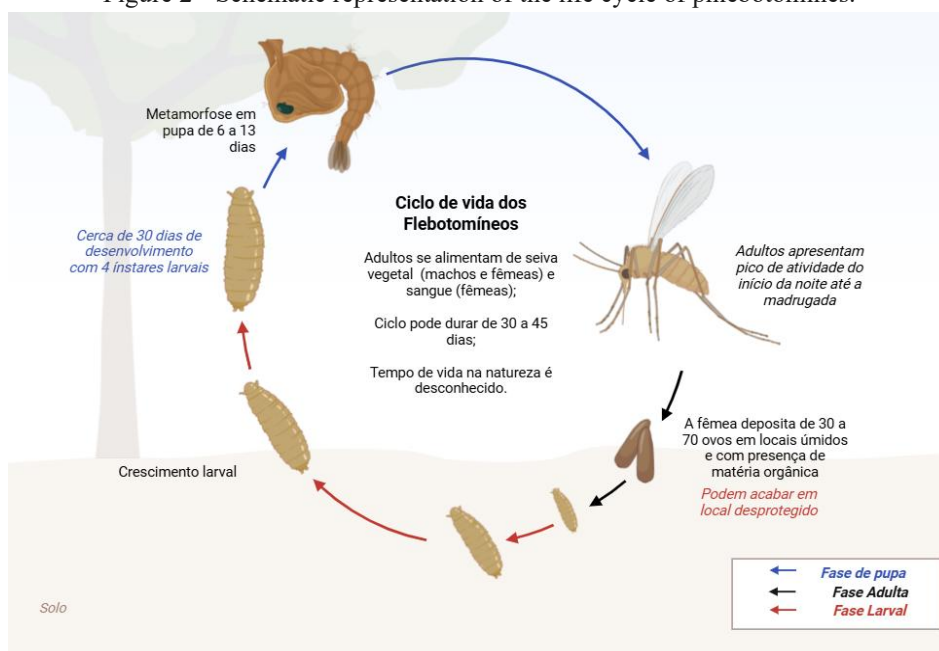
A maioria das espécies é encontrada entre os Grandes Lagos da América do Norte e o sul da Argentina. Algumas espécies ocorrem na Índia, dependendo de seu habitat, elas são divididas em silvestres, peridomésticos e domésticos. Os triatomíneos peridomiciliares alimentam-se do sangue de hospedeiros que residem nas proximidades da casa, por exemplo, porquinhos-da-índia, galinhas e cães. Apenas algumas espécies se adaptaram às condições da casa, por exemplo, *Triatoma infestans* (Figura 1A), *Rhodnius prolixus* (Figura 1B), *Panstrongylus megistus* e *Triatoma dimidiata*. Nenhuma dessas importantes espécies domésticas está presente em todos os países da América Latina^{31,32}.

Os hospedeiros mamíferos e triatomíneos fazem parte do ciclo de vida do *T. cruzi* que envolve quatro estágios bem definidos que são divididos em formas replicativas ou infecciosas. O MT não replicativo presente nas fezes do inseto dá início à infecção do hospedeiro vertebrado, que infecta o hospedeiro através da ferida causada pela picada do triatomíneo ou através das membranas mucosas^{31,32}.

Ao entrar nas células ligando-se aos receptores, os MTs formam o vacúolo parasitóforo (PV) em uma ampla gama de células nucleadas fagocíticas e não fagocíticas, onde os MTs se diferenciam em formas replicativas redondas chamadas amastigotas. Essas formas escapam do PV para o citoplasma, multiplicam-se por fissão binária e se transformam em tripomastigotas que rompem a célula hospedeira e se disseminam na corrente sanguínea e nos tecidos, onde podem infectar mais células. Uma vez que os tripomastigotas da corrente sanguínea (BTs) são ingeridos pelo triatomíneo, eles se transformam em epimastigotas no intestino médio do vetor, onde se replicam, migram para o intestino posterior do inseto e se ligam por seus flagelos à cutícula serosa do intestino para se diferenciar em MTs^{33,34}.

Os artrópodes, ao realizarem o repasto sanguíneo, podem transmitir uma variedade de patógenos humanos, atuando como importantes disseminadores das chamadas doenças transmitidas por vetores. A leishmaniose, por sua vez, representa um espectro de enfermidades causadas por diferentes espécies do protozoário *Leishmania*, transmitidas globalmente por flebotomíneos. O ciclo de vida desses insetos compreende quatro estágios principais: ovos, larvas, pupa e adultos. Em média, uma fêmea de flebotomíneo deposita entre 30 e 70 ovos em locais protegidos, selecionados com base em fatores como umidade e presença de matéria orgânica, a exemplo de rachaduras e buracos no solo, tocas de animais, cupinzeiros e serapilheira^{35,36} (Figura 2).

Figura 2 - Representação esquemática do ciclo de vida dos flebotomíneos.
 Figure 2 - Schematic representation of the life cycle of phlebotomines.



Fonte: Elaboração própria (2025)
 Source: Author's own (2025)

2.4. Mecanismos Imunológicos

As infecções por parasitas intracelulares exigem do sistema imunológico um equilíbrio entre o controle efetivo e a limitação do dano tecidual. Em um dos extremos, a ausência de uma resposta imune eficiente pode levar à disseminação do patógeno; no outro, uma resposta imunopatológica exacerbada pode gerar danos irreversíveis aos tecidos^{4,5,6}.

Parasitas como *T. cruzi* e *Leishmania spp.* desenvolveram mecanismos sofisticados para escapar da destruição pelo sistema imune, ao mesmo tempo que evitam comprometer a viabilidade do hospedeiro humano. O sistema imunológico conta com uma ampla variedade de mecanismos de defesa. De maneira geral, observa-se uma predominância da resposta humoral quando os parasitas invadem a corrente sanguínea, como na tripanossomíase, enquanto a imunidade celular se deve ao crescimento de parasitas nos tecidos, como ocorre na leishmaniose cutânea^{4,5,6}.

Em muitos casos, o hospedeiro cronicamente infectado desenvolve uma resistência à reinfeção, uma situação denominada imunidade concomitante. A sobrevivência desses parasitas em células fagocitárias, como os macrófagos, evidencia sua capacidade de subverter mecanismos microbicidas. Nesse contexto, a ativação de células T e a liberação de citocinas tornam-se fundamentais para o controle da infecção^{4,5,6}.

Entre os mecanismos que favorecem o sucesso de parasitas intracelulares, destaca-se a habilidade de invadir, sobreviver e se multiplicar no interior das células hospedeiras. No caso do *Trypanosoma cruzi*, por exemplo, o parasito, ao infectar células não fagocitárias, interage com a superfície da célula hospedeira e estimula a formação de um vacúolo parasitóforo, do qual escapa para o citoplasma, iniciando sua replicação³⁷.

Essa estratégia, aliada à modulação das respostas imunes inatas e adaptativas, contribui para a permanência do parasita no organismo. Diversas moléculas do parasito, como os glicosilinositolfosfolípidios

(GIPLs), glicofosfatidilinositol (GPI) e seu próprio DNA, são capazes de ativar receptores de tipo Toll (TLRs) específicos, desencadeando respostas inflamatórias que variam com a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias³⁷.

As células T CD4⁺ quanto as CD8⁺ e NK são essenciais para o controle da infecção, quanto desequilíbrios na produção de citocinas, como a IL-10, que podem favorecer a cronicidade e resultar em lesão tecidual. Tais estratégias de modulação e evasão do sistema imune fazem parte do sistema evolutivo desses parasitas e representam importantes alvos para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. De forma semelhante, esses parasitas enfrentam desafios que incluem aquisição de nutrientes, ativação deletéria e apoptose da célula hospedeira que podem comprometer sua sobrevivência. Embora os avanços na compreensão sobre as atividades dentro dos vacúolos, existem lacunas no entendimento sobre a composição molecular de suas membranas limitantes (LPVM) e sobre os mecanismos de evasão³⁷.

A imunidade humoral caracteriza-se pela produção de anticorpos que promovem neutralização, opsonização e ativação do sistema complemento, exercendo funções importantes tanto nas respostas imunes inatas quanto na imunidade humoral adaptativa. Tal sistema central promove um importante papel ao lidar com infecções de patógenos, incluindo parasitas protozoários. Empregando diferentes estratégias, esses patógenos contornam as cascatas de sinalização celular e as decorrentes respostas imunes da célula hospedeira, promovendo um ambiente favorável infeccioso. A modulação imunológica utilizada por protozoários parasitas intracelulares é uma das estratégias mais proeminentes^{38,39}.

O sistema complemento (SC) atua na imunidade inata e tem funções importantes, como opsonização celular durante a fagocitose (através dos componentes do complemento C1q-, C3b- e iC3b), recrutamento de células imunes, indução de inflamação (através da liberação de C3a e C5a) e durante a formação do Complexo de Ataque à Membrana (MAC) levando à lise de patógenos durante infecções. O complemento inclui as vias clássicas (CP), alternativas (AP) e lectinas (LP). A C3 convertase originada de todas as vias interage com o C3b recém-clivado, compondo uma C5 convertase (clivando C5 em C5b). C5b interage com C6-C9, formando assim o MAC e, posteriormente, eliminando o patógeno³⁸.

Nessas etapas do complemento, todas as vias iniciam de formas diferentes; no entanto, todas elas são comuns na produção de uma C3 convertase, uma C5 convertase, na formação do MAC e, finalmente, na indução da lise do patógeno. Além dos mecanismos efetores desempenhados no sistema imune inato, o complemento também executa um importante papel na formação da resposta imune adaptativa. Isso ocorre devido à interação dessas proteínas entre si, desencadeando uma cascata proteolítica ou com outras moléculas, como anticorpos^{38,39}.

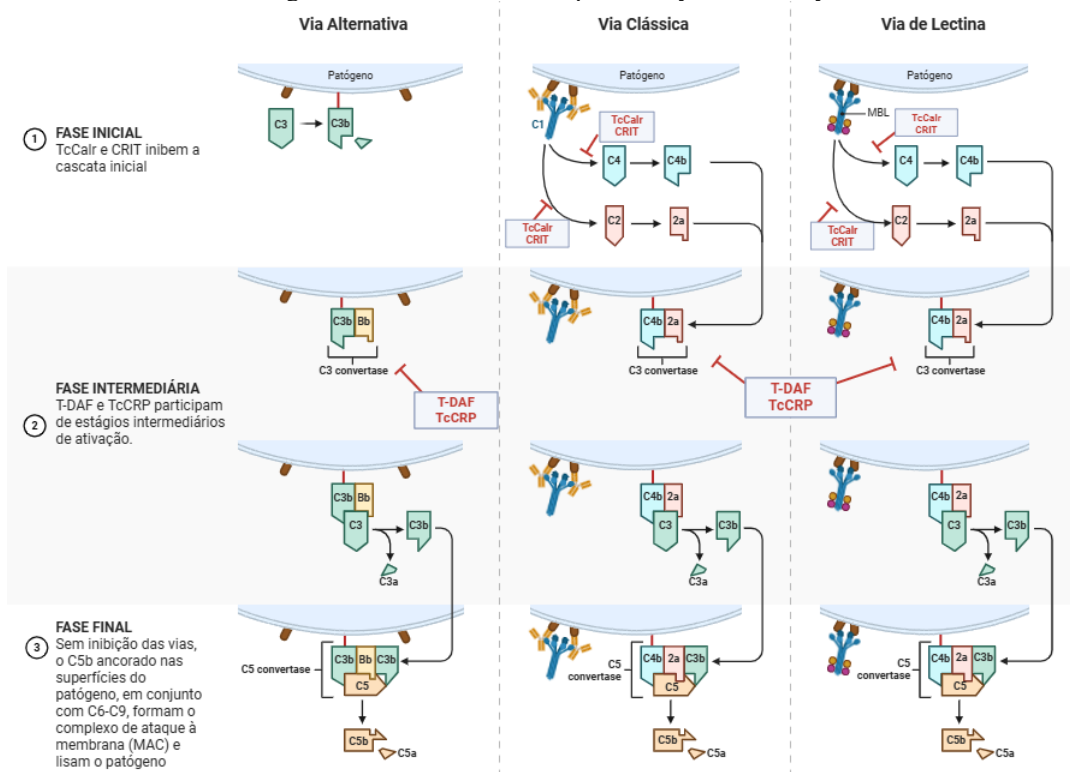
Na leishmaniose, a importância da ativação do SC é comumente destacada, pois é a primeira barreira enfrentada por *Leishmania* no hospedeiro vertebrado. O parasita pode escapar do SC, impedindo sua lise por meio de moléculas de superfície como LPG e gp63^{38,46}. O escape do sistema complemento é uma etapa importante no estabelecimento da infecção, e um mecanismo desenvolvido por esse parasita, tanto em promastigotas metacíclicas quanto em amastigotas, envolve a inativação de C3b, convertendo-o em sua forma inativa iC3b pela ação da protease de membrana GP63, que é objeto de estudos clínicos para abordagem terapêutica^{38,39,46}.

Além disso, o C3b inativo continua a desempenhar o papel de opsonização e seu depósito na superfície do parasita aumenta a chance de fagocitose, uma vez que os macrófagos e células relacionadas possuem receptores CR1, CR3 e CR4 que reconhecem o componente C3b intacto, mas também sua forma inativa^{38,39}.

Para evitar a resposta imune inata, o *T. cruzi* modula a atividade do sistema complemento (SC) (Figura 1). Assim, os tripomastigotas infectantes são resistentes ao SC, enquanto os epimastigotas não infectivos, presentes no inseto vetor reduviídeo, são extremamente sensíveis. No entanto, essa resistência ao C varia entre as cepas de *T. cruzi*, sendo mediada por expressão superficial de moléculas como glicoproteína 58/68 (gp 58/68), proteína reguladora do complemento de *T. cruzi* (TcCRP), fator acelerador de decaimento tripomastigota de *T. cruzi* (T-DAF), calreticulina de *T. cruzi* (TcCalr), trispanning inibidor do receptor C2 (CRIT) e/ou (b) secreção ou aquisição de moléculas da corrente sanguínea do hospedeiro, como o Fator H (FH), e as vesículas extracelulares (EV) do hospedeiro induzidas pelo *T. cruzi*. Essas moléculas inibem o SC

nas etapas iniciais da cascata ou inibem C3 e/ou C5 convertases das vias clássica (CP), lectina (LP) e/ou alternativa (AP) (Figura 3)⁴⁰.

Figura 3 - Modulação da atividade do sistema complemento.
 Figure 3- Modulation of complement system activity



Fonte: Elaboração própria (2025)
 Source: Author's own (2025)

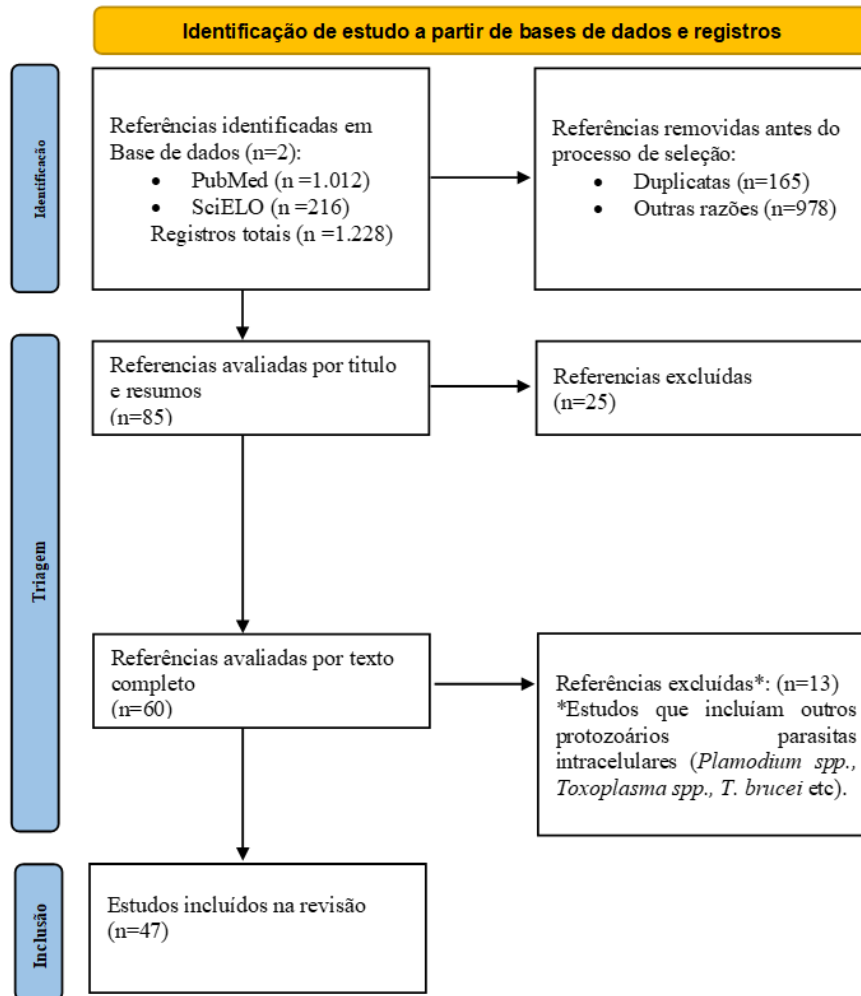
3. Material e Métodos

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica sistemática de caráter descritivo, à qual visa sintetizar os achados científicos relacionados à resposta imune inata e adaptativa frente às infecções parasitárias intracelulares, com ênfase nos parasitas dos gêneros *Trypanosoma* e *Leishmania*.

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), priorizando publicações entre os anos de 2020 e 2025, com acesso completo ao texto. Para as buscas dos estudos, foram utilizadas as seguintes palavras-chave em inglês combinadas com operadores booleanos “AND” e “OR”: “Intracellular protozoa”, “Trypanosoma cruzi”, “Life cycle”, “Leishmaniasis”, “Epidemiology”, “Vectors”, “System of complement”, “Host immunity”, “Pathogenesis” e “Mechanism”.

A seleção dos artigos se deu, inicialmente, por meio da análise dos títulos e resumos, seguida da leitura completa dos estudos que atenderam aos critérios estabelecidos. Para nortear esse processo, foram definidos critérios de inclusão, considerando publicações que abordassem os mecanismos imunológicos associados à infecção parasitária intracelular, incluindo artigos originais, revisões e capítulos de livros. Da mesma forma, adotaram-se critérios de exclusão, desconsiderando artigos duplicados, publicações com acesso restrito ou que não apresentassem relação direta com a temática em questão (Figura 4).

Figura 4- Fluxograma do processo de seleção dos estudos.
 Figure 4- Flowchart of the study selection process.



Fonte: PRISMA model (2025)
 Source: PRISMA model (2025)

4. Resultados e Discussão

A infecção por parasitas intracelulares representa um obstáculo para o sistema imunológico do hospedeiro. A capacidade desses microrganismos de invadir e replicar-se dentro das células hospedeiras lhes confere um nicho protegido da ação de diversos mecanismos de defesa extracelulares. A revisão dos estudos citados sobre essa infecção nos mostra um desafio singular para o sistema imunológico do hospedeiro. No entanto, a primeira linha de defesa contra essas ameaças, a imunidade inata, desempenha um papel crucial no reconhecimento precoce da infecção, na limitação da disseminação parasitária inicial e na modulação da resposta imune adaptativa subsequente.

Sendo assim, para responder à pergunta de pesquisa, foram selecionadas 6 obras publicadas entre 2020 e 2025, conforme a Tabela 1. Tais estudos abordam os principais aspectos do reconhecimento e sinalização da infecção intracelular, dos mecanismos efetores e as interações entre a imunidade inata e adaptativa. Os

resultados destacam uma complexa ação no controle da infecção parasitária intracelular. O reconhecimento precoce do patógeno, a ativação de mecanismos efetores e a modulação da resposta adaptativa são processos interdependentes que contribuem para a eliminação do parasita e o estabelecimento da imunidade protetora. No entanto, a capacidade de alguns parasitas de evadir ou subverter os mecanismos da imunidade inata, como a inibição da ativação do inflamassoma ou a modulação da expressão de moléculas MHC classe I, demonstra constante “corrida armamentista” evolutiva entre o hospedeiro e o patógeno.

Tabela 1 - Síntese dos estudos incluídos na pesquisa conforme título, autores (ano) e resumo.
Table 1 – Summary of the studies included in the research according to title, authors (year), and abstract.

TÍTULO	AUTORES (ANO)	RESUMO
The Defensive Interactions of Prominent Protozoan Parasites: The Host's Complement System	Rashid S et al., 2022	De acordo com o estudo, o sistema complemento pode induzir funções benéficas e deletérias em infecções parasitárias; no entanto, os patógenos, incluindo protozoários, podem desenvolver estratégias para escapar do complemento e neutralizar a lise do complemento ou os efeitos de morte.
Serological approaches for <i>Trypanosoma cruzi</i> strain typing	Balouz V et al., 2021	Embora as abordagens atuais de sorotipagem do <i>T. cruzi</i> ofereçam resultados robustos, elas possuem limitações significativas; sendo assim, nesse contexto, abordagens imunológicas de alto rendimento podem fornecer a oportunidade de vincular a crescente capacidade de catalogar a variação entre os genomas do <i>T. cruzi</i> à identificação de novos alvos de imunidade de células B específicas da cepa.
All Roads Lead to Cytosol: <i>Trypanosoma cruzi</i> Multi-Strategic Approach to Invasion	Ferri G et al., 2021	Nesta revisão foram observadas as inúmeras estratégias que o <i>Trypanosoma cruzi</i> desenvolveu para subverter as vias de sinalização da célula hospedeira, a fim de obter acesso ao citoplasma da célula hospedeira, onde a replicação e diferenciação do parasito.
Comparative microRNA profiling of <i>Trypanosoma cruzi</i> infected human cells	Rego N et al., 2023	Usando sequenciamento de pequenos RNAs seguido de análise cuidadosa de bioinformática. Mostramos que, embora os microRNAs sejam altamente específicos do tipo celular, os estudos mostraram uma assinatura de três microRNAs -miR-146a, miR-708 e miR-1246- que surge como consistentemente responsiva à infecção por <i>T. cruzi</i> em tipos representativos de células humanas.

A Review on the Immunological Response against *Trypanosoma cruzi*

Macaluso G et al., 2023

A revisão se concentrou em diferentes componentes da resposta imune atuando no controle da infecção e nos principais mecanismos que levam à progressão da doença a um período de latência, além de induzir efeitos colaterais protetores ou graves para o hospedeiro.

ELISA F29 –A therapeutic efficacy biomarker in Chagas disease: Evaluation in pediatric patients treated with nifurtimox and followed for 4 years post-treatment

Rivero R et al.,2023

A resposta sorológica ao tratamento com nifurtimox demonstrou resultados medidas pelo teste ELISA F29 em crianças com diagnóstico de doença de Chagas. O ELISA baseado em F29 pode ser considerado um potencial marcador precoce de resposta à terapia antitripanossomal para a doença de Chagas.

Mechanisms regulating host cell death during *Leishmania* infection

Fernandes J, e Zamboni D, 2024.

A *Leishmania* regula vias de morte celular do hospedeiro, inibindo apoptose e neutralizando as vias de morte inflamatória. Esses mecanismos podem representar possíveis alvos terapêuticos contra a leishmaniose.

MicroRNA-21 deficiency promotes the early Th1 immune response and resistance toward visceral leishmaniasis

Varikuti et al., 2021

A regulação de miR-146a, miR-708 e miR-1246 se mostra como fator comum na infecção por *T. cruzi*. Esses microRNAs podem representar potenciais biomarcadores para a doença de Chagas.

Fonte: Elaboração própria (2025)
Source: Author's own (2025)

Os resultados demonstram que as células da imunidade inata, como macrófagos, células dendríticas e células Natural Killer (NK), são eficazes na detecção de parasitas intracelulares por meio de diversos mecanismos. A ativação de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os Toll-like receptors (TLRs), localizados na membrana plasmática e nos endossomos, e os receptores citosólicos como NOD-like receptors (NLRs) e RIG-I-like receptors (RLRs), é essencial nesse processo. A internalização do parasita ou a detecção de seus componentes moleculares (PAMPs) no citosol celular desencadeia uma cascata de sinalização intracelular, levando à ativação de fatores de transcrição como NF- κ B (fator nuclear kappa B) e IFRs. Essa ativação resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex. TNF- α , IL-1 β , IL-12), quimiocinas (p. ex. CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES) e interferon tipo I (IFN- α/β)^{38,42}.

A produção dessas moléculas solúveis desempenha papéis distintos e interconectados. As citocinas pró-

inflamatórias promovem o recrutamento de células imunes para o local da infecção, aumentam a permeabilidade vascular e ativam células efectoras. As quimiocinas estabelecem gradientes químicos que direcionam a migração de neutrófilos, monócitos e células NK para os tecidos infectados. Já os interferons tipo I, por sua vez, induzem um estado antiviral nas células adjacentes, limitando a replicação parasitária e aumentando a expressão de moléculas do MHC classe I, facilitando, assim, o reconhecimento de células infectadas por linfócitos T citotóxicos (CTLs) da imunidade adaptativa^{44,38}.

Segundo Rashid et al. (38) e Ferri et al. (42), abordagens modernas baseadas em proteômica, estudo do conjunto de proteínas expressas por um organismo, têm potencial para elucidar as interações entre o sistema complemento e o patógeno, ou na dinâmica relação parasita-hospedeiro, possibilitando a identificação de novas interações moleculares que podem servir como alvos terapêuticos. Estudos demonstram que o tratamento proteolítico de tripomastigotas resultou em 90% de inibição da invasão do parasito na célula hospedeira, estabelecendo assim uma correlação entre proteínas expressas na superfície do parasito, ou liberadas pelo mesmo em meio extracelular, e a infectividade^{38,42}.

Balouz et al. (41) e Rivero R et al. (45) corroboram entre si ressaltando a importância de desenvolver um método para tipagem do *T. cruzi* in vivo, como alternativas à genotipagem molecular. Entre esses, destacaram-se os métodos sorológicos, que exploram a presença de anticorpos do hospedeiro gerados contra antígenos polimórficos do parasita. Tais abordagens se mostram promissoras por serem rápidas, sensíveis, econômicas e relativamente não invasivas. Ainda segundo os autores, a resposta sorológica ao tratamento com nifurtimox, avaliada pelo teste ELISA F29 em crianças diagnosticadas com doença de Chagas, demonstrou resultados significativos^{41,45}.

Macaluso et al. (44) destacam a relevância das células da imunidade inata no reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e a danos celulares (DAMPs), especialmente por meio dos receptores Toll-like (TLRs). No contexto da infecção por *Trypanosoma cruzi*, esses receptores participam ativamente na detecção do parasita e induzem a produção de citocinas à resposta inflamatória. Além disso, os fagócitos contribuem para a modulação do microambiente imunológico por meio da secreção de mediadores inflamatórios, os quais favorecem a ativação e o recrutamento de outras células efectoras no sítio de infecção⁴⁴.

Quanto à infecção por *Leishmania* spp., Fernandes e Zamboni (46) evidenciam que esses parasitas são capazes de manipular vias de morte celular programada do hospedeiro, incluindo apoptose, necroptose e piroptose, como estratégia para garantir sua sobrevivência intracelular. Por meio de sinais pró-apoptóticos em macrófagos, o parasita é capaz de bloquear a ativação do inflamassoma, limitando a secreção de IL-1 β e IL-18 e interferindo na ativação de moléculas-chave da necroptose, como RIPK1 e MLKL.

Tais mecanismos permitem não apenas prolongar a viabilidade das células infectadas, favorecendo a replicação parasitária, mas também atenuar a resposta inflamatória, reduzindo o recrutamento de células efectoras. A regulação da morte celular, portanto, atua como componente essencial da evasão imunológica em *Leishmania*, além de apontar potenciais alvos para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra a leishmaniose⁴⁶.

Estudos demonstram que os microRNAs desempenham um papel importante como mediadores da evasão imunológica em protozoários. Rego et al. 2023 (43) identificaram, em células humanas infectadas por *Trypanosoma cruzi*, a modulação de miR-146a, miR-708 e miR-1246, sugerindo sua utilização como biomarcadores de infecção. De modo complementar, Varikuti et al. (2021) apresentaram que a ausência de miR-21 em camundongos infectados por *Leishmania donovani* promoveu aumento da produção de IL-12, maior ativação de linfócitos T produtores de IFN- γ e TNF- α , além da redução de IL-10, resultando em granulomas mais eficazes e menor carga parasitária. Em conjunto, esses achados ressaltam que, embora *T. cruzi* e *Leishmania* utilizem perfis distintos de microRNAs para manipular a resposta imune, a modulação pós-transcricional representa um mecanismo convergente de evasão e um potencial alvo terapêutico em ambas as infecções^{43,47}.

5. Conclusão

O trabalho permitiu compreender que a relação entre parasitas intracelulares e o sistema imunológico do hospedeiro envolve mecanismos altamente especializados de reconhecimento, ativação e regulação, que são constantemente desafiados pelas estratégias de evasão desenvolvidas pelos protozoários. Essa interação não ocorre de forma linear, mas sim como um processo dinâmico e multifatorial, no qual a permanência do parasita e a evolução para a cronicidade estão diretamente associadas à sua capacidade de subverter a resposta imune e explorar a maquinaria celular em benefício próprio.

Conclui-se, portanto, que a pesquisa em alvos moleculares específicos, como proteínas de superfície e mediadores imunológicos, pode servir de base para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas. Nesse contexto, investigações futuras que integrem dados experimentais com análises moleculares e imunológicas ampliadas poderão oferecer novas abordagens para o enfrentamento dessas infecções desafiadoras, especialmente em cenários marcados por resistência ou cronicidade.

6. Agradecimentos

Agradecemos a Deus, por estar presente em nossas vidas e nos dar sabedoria e força nesses últimos anos. Aos nossos familiares pela torcida incansável e apoio durante toda a jornada acadêmica, sempre acreditando na nossa capacidade. A todos os nossos mestres e Drs. Que no decorrer da graduação através dos seus ensinamentos permitiram que pudéssemos hoje estar concluindo este trabalho. Nossa gratidão se estende aos nossos colegas de curso que nos auxiliaram a vencer todos os obstáculos acadêmicos; enfim, agradecemos a todos que fizeram parte dessa etapa decisiva da nossa vida.

7. Referências

1. Wang X, Chen J, Zheng J. The roles of COX-2 in protozoan infection. *Frontiers in immunology*. 2023 Feb 16;14.
2. Alencar MB, Marsiccobetre S, Mengarda AC, Ballari MS, Silber AM. Energy metabolism in *Trypanosoma cruzi*: the validated and putative bioenergetic and carbon sources. *mBio*. 2025 May 20;
3. Batista MF, Nájera CA, Meneghelli I, Bahia D. The Parasitic Intracellular Lifestyle of Trypanosomatids: Parasitophorous Vacuole Development and Survival. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020 Jun 10;8.
4. Cunningham KT, Mills KHG. Modulation of hematopoiesis by protozoal and helminth parasites. *Parasite Immunology*. 2023 Feb 16;
5. Osorio EY, Medina-Colorado AA, Travi BL, Melby PC. In-situ proliferation contributes to the accumulation of myeloid cells in the spleen during progressive experimental visceral leishmaniasis. *PLoS ONE*. 2020 Nov 12;15(11):e0242337–7.
6. Poulaki A, Piperaki ET, Voulgarelis M. Effects of Visceralising Leishmania on the Spleen, Liver, and Bone Marrow: A Pathophysiological Perspective. *Microorganisms*. 2021 Apr 5;9(4):759.
7. 1-World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2024. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))

8. World Health Organization. Leishmaniasis [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [atualizado em 12 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
9. Cucunubá ZM, Gutiérrez-Romero SA, Juan-David Ramírez, Velásquez-Ortiz N, Ceccarelli S, Parra-Henao G, et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2024 Sep 1;37:100881–1.
10. Pan American Health Organization (OPAS). Tópicos – Leishmaniose [Internet]. Washington (DC): PAHO; 2025 [atualizado em 2025]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>
11. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Boletim Epidemiológico Territorialização e vulnerabilidade para doença de Chagas crônica [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-especial-de-doenca-de-chagas-numero-especial-abril-de-2022>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Leishmanioses – Painel de Monitoramento [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [atualizado em 2024]. Disponível em: [https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/041e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&_g=\(\)&show-top-menu=false](https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/041e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&_g=()&show-top-menu=false)
13. Brasil. Ministério da Saúde. Leishmanioses - Casos Confirmados por Município. Brasília: Ministério da Saúde; Disponível em: [https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/5fc3a7ec-22b9-4402-9a52-a5001ca659ad?embed=true&_g=\(\)&show-top-menu=false](https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/5fc3a7ec-22b9-4402-9a52-a5001ca659ad?embed=true&_g=()&show-top-menu=false)
14. Brasil. Ministério da Saúde. Doença de Chagas – Coordenação de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/cnie/doenca-de-chagas>
15. Buarque S, Júnior HSM, Gomes EA, Cazal C. Prevalência de Leishmaniose Visceral em Pernambuco: Estudo retrospectivo de 11 anos / Prevalence of visceral leishmanioses in Pernambuco: Retrospective study of 11 years. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021 Dec 21; DOI:10.34119/bjhrv4n6-398
16. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM PERNAMBUCO: ANÁLISE DOS CASOS NOTIFICADOS NO PERÍODO DE 2007 A 2022. *Recima* 21. DOI: <https://doi.org/10.47820/recima21.v4i8.3694>
17. Boucinha C, Caetano AR, Santos HL, Helaers R, Vikkula M, Branquinha MH, Dos Santos ALS, Grellier P, Morelli KA, d'Avila-Levy CM. Analysing ambiguities in trypanosomatids taxonomy by barcoding. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020 Jun 19;115:e200504. doi: 10.1590/0074-02760200504. PMID: 32578684; PMCID: PMC7304411.
18. Zapata S, Galati EAB, Chaves JA, Artigas P, Gantier JC, Bargues MD, Mas-Coma S, Depaquit J. Molecular phylogeny of Psychodopygina (Diptera, Psychodidae) supporting morphological systematics of this group of vectors of New World tegumentary leishmaniasis. *Parasite*. 2023;30:18. doi: 10.1051/parasite/2023018. Epub 2023 May 24. PMID: 37222517; PMCID: PMC10208044.
19. Tibayrenc, M., & Ayala, F. J. (2022). Microevolution and subspecific taxonomy of *Trypanosoma cruzi*. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 103, 105344. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105344>
20. Ramírez-Delgado, D., & Flores-López, C. A. (2025). Molecular Markers for the Phylogenetic Reconstruction of *Trypanosoma cruzi*: A Quantitative Review. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 14(1), 72. <https://doi.org/10.3390/pathogens14010072>

21. Cantanhêde LM, Mata-Somarribas C, Chourabi K, Pereira da Silva G, Dias das Chagas B, de Oliveira R, Pereira L, Côrtes Boité M, Cupolillo E. The Maze Pathway of Coevolution: A Critical Review over the Leishmania and Its Endosymbiotic History. *Genes (Basel)*. 2021 Apr 27;12(5):657. doi: 10.3390/genes12050657. PMID: 33925663; PMCID: PMC8146029.
22. Paulo R L Machado, Fernanda V O Prates, Viviane Boaventura, Tainã Lago, Luiz H Guimarães, Albert Schriefer, Temis W F Corte, Gerson Penna, Aldina Barral, Manoel Barral-Netto, Edgar M Carvalho, A Double-blind, Randomized Trial to Evaluate Miltefosine and Topical Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania braziliensis in Brazil, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 7, 1 October 2021, Pages e2465–e2469, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1337>
23. Bartholomeu DC, Teixeira SMR, Cruz AK. Genomics and functional genomics in Leishmania and Trypanosoma cruzi: statuses, challenges and perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2021 Mar 29;116:e200634. doi: 10.1590/0074-02760200634. PMID: 33787768; PMCID: PMC8011669.
24. Vandeputte, M., van Henten, S., van Griensven, J., Huits, R., Van Esbroeck, M., Van der Auwera, G., Cnops, L., & Bottieau, E. (2020). Epidemiology, clinical pattern and impact of species-specific molecular diagnosis on management of leishmaniasis in Belgium, 2010-2018: A retrospective study. *Travel medicine and infectious disease*, 38, 101885. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101885>
25. Daniele, Nunes F, Neto D, Bastos L, Silva S, Andrade G, et al. Contexto brasileiro da Doença de Chagas: Perspectivas atuais sobre epidemiologia, vetores e diagnóstico. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2024 May 7;6(5):455–67.
26. Pacheco LV, Santana LS, Barreto BC, Santos ES, Meira CS. Transmissão oral da Doença de Chagas: Uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2021 Feb 17;10(2):e31910212636. doi:10.33448/rsd-v10i2.12636
27. Governo de Santa Catarina. Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 7ª ed. Florianópolis: Governo de Santa Catarina; 2021. Disponível em: [https://dive.sc.gov.br/phocadownload/doencas-agrivos/leishmaniose%20tegumentar%20americana%20\(Ita\)/publica%20a7%20c3%b5es/manual-orientacao-lta-19-10-2022.pdf](https://dive.sc.gov.br/phocadownload/doencas-agrivos/leishmaniose%20tegumentar%20americana%20(Ita)/publica%20a7%20c3%b5es/manual-orientacao-lta-19-10-2022.pdf)
28. Costa BMB, Queiroz EP, Silva VS, Rodrigues GMM, Alexandre KV, Rabelo LM. Agravos causados pela doença de Chagas no ser humano: revisão sobre as características do Trypanosoma cruzi. *Rev Liberum Accessum [Internet]*. 2020 [citado 2025 jul 10];1(2):1–14. Disponível em: <http://revista.liberumaccesum.com.br/index.php/RLA/article/viewFile/7/17>
29. Martín-Escolano J, Marín C, Rosales MJ, Tsaousis AD, Medina-Carmona E, Martín-Escolano R. An Updated View of the Trypanosoma cruzi Life Cycle: Intervention Points for an Effective Treatment. *ACS Infectious Diseases*. 2022 Jun 2;8(6):1107–15.
30. UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ CENTRO DE CIÊNCIAS DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL DAIANE SANTOS LIMA O USO DE COMPOSTOS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA. FORTALEZA [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 10]. Available from: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/60387/3/2021_tcc_dslima.pdf
31. Schaub GA. *Trypanosoma cruzi*/Triatomine Interactions-A Review. *Pathogens (Basel, Switzerland) [Internet]*. 2025;14(4):392. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40333244/> PMCID: PMC12030229 PMID: 40333244

32. Tarabai H, Floriano AM, Zima J, Filová N, Brown JJ, Roachell W, et al. Microbiomes of Blood-Feeding Triatomines in the Context of Their Predatory Relatives and the Environment. Sereno D, editor. *Microbiology Spectrum*. 2023 Aug 17;11(4).
33. Alessandro, Nunes C, Cunha I, Stephanie K, Amanda Pereira Rocha, Sébastien Charneau, et al. Metacyclogenesis as the Starting Point of Chagas Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Dec 21;25(1):117–7.
34. Ramponi F, Aerts C, Sartor P, Pinazo MJ, Freilij H, Guzmán CA, et al. Development of vaccines for Chagas disease (CRUZIVAX): stakeholders' preferences and potential impacts on healthcare. *Gaceta Sanitária* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 May 21];37. Available from: <https://www.gacetasanitaria.org/en-development-vaccines-for-chagas-disease-articulo-S0213911122001716#:~:text=4%20A%20prophylactic%20vaccine%20against>
35. Cecílio P, Cordeiro-da-Silva A, Oliveira F. Sand flies: Basic information on the vectors of leishmaniasis and their interactions with *Leishmania* parasites. *Communications Biology* [Internet]. 2022 Apr 4;5(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s42003-022-03240-z>
36. World Health Organization. Vector-borne Diseases [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
37. Ferreira MU. *Parasitologia contemporânea*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020. 211 p.
38. Rashid S, Mansouri R, Ali-Hassanzadeh M. et al. The Defensive Interactions of Prominent Infectious Protozoan Parasites: The Host's Complement System. *Biomolecules*. 26 de outubro de 2022; 12(11):1564. DOI: 10.3390/biom12111564
39. Conde L, Maciel G, de Assis GM, Freire-de-Lima L, Nico D, Vale A, et al. Humoral response in Leishmaniasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2022;12:1063291. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36579347/>
40. Ramírez-Toloza G, Aguilar-Guzmán L, Valck C, Menon SS, Ferreira VP, Ferreira A. Is It Possible to Intervene in the Capacity of *Trypanosoma cruzi* to Elicit and Evade the Complement System? *Frontiers in Immunology*. 2021 Dec 16;12.
41. Balouz V, Bracco L, D.Ricci A, et al, Abordagens sorológicas para tipagem de cepas de *Trypanosoma cruzi*. Manuscrito do autor; disponível no PMC: 2022 de março de 7. *Publicado na forma final editada como*: *Tendências Parasitol.* 9 de janeiro de 2021; 37(3):214–225. DOI: 10.1016/j.pt.2020.12.002
42. Ferri G, Edreira MM. Todos os caminhos levam ao citosol: abordagem multiestratégica do *Trypanosoma cruzi* para a invasão. 5 de março de 2021;11:634793. DOI: 10.3389/fcimb.2021.634793
43. Rego N, Libisch GM, Rovira C, et al. Perfil comparativo de microRNA de células humanas infectadas por *Trypanosoma cruzi*. 21 de junho de 2023;13:1187375. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1187375
44. Macaluso G, Grippi F, Di Bella S, et al. Uma revisão sobre a resposta imunológica contra o *Trypanosoma cruzi*. 2023 8 de fevereiro; 12(2):282. DOI: 10.3390/pathogens12020282.
45. Rivero R, Esteva M, Huang E, Leylen C, Altchek J, Grossmann U, et al. ELISA F29 –A therapeutic efficacy biomarker in Chagas disease: Evaluation in pediatric patients treated with nifurtimox and followed for 4 years post-treatment. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2023 Jun 23;17(6):e0011440–0.
46. Fernandes JCR, Zamboni DS. Mechanisms regulating host cell death during *Leishmania* infection. *mBio* 2024;15:e01980-23. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.01980-23>

47. Varikuti S, Verma C, Holcomb E, Jha BK, Viana A, Maryala R, et al. MicroRNA-21 deficiency promotes the early Th1 immune response and resistance toward visceral leishmaniasis. *J Immunol.* 2021;207(5):1322-1332. doi:10.4049/jimmunol.2100129.