Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes
Concurso Público para provimento efetivo de vagas no cargo de Professor da Carreira de Magistério Superior

Edital UFRJ nº 875, de 19 de setembro de 2025(Publicado em: 22/09/2025 | Edição: 180 | Seção: 3 | Página: 74) Retificação publicada no DOU em 01/10/2025 | Edição: 187 | Seção: 3 | Página: 80, código MC-061 – Setorização: Parasitologia – Departamento de Microbiologia Geral – Instituto de Microbiologia Paulo de Góes – CCS – UFRJ.

P R O V A E S C R I T A

CANDIDATO: 199997

Ponto: Quimioterapia, novas abordagens e resistência.

O tratamento de doenças causadas por protozoários parasitas enfrenta desafios diversos. Entre tais enfermidades estão aquelas classificadas como doenças tropicais negligenciadas, que geralmente afetam populações mais vulneráveis, em áreas mais distantes de centros urbanos, com menos acesso a serviços de saúde e, principalmente, carecem de investimentos maciços para o desenvolvimento de novas terapias.

Muitos dos medicamentos usados nos tratamentos de doenças parasitárias estão na clínica há muitos anos e, em algumas áreas, houve pouco avanço na descoberta/desenvolvimento de novas moléculas como apresentado a seguir.

Entamebíase, Tricomoníase e giardíase, causadas respectivamente por Entamoeba histolytica, Trichomas vaginalis e giardia duodenalis são tratadas com compostos da classe dos Nitroimidazóis. Entre eles, o mais usado é o Metronidazol, um pró-fármaco que é ativado no interior da célula causando a oxidação de DNA, RNA, proteínas e lipídeos. Devido ao uso contínuo e, por vezes, inadequado, há relatos de casos de resistência ao seu uso.

Scanned with CamScanner

Em alguns casos, ocorre a substituição pelo albendazol, que também pode ocasionar resistência e o uso deve ser ponderado.

Tanto na amebíase quanto nas doenças causadas por anaeróbios, há pouco avanço na quimioterapia antiparasitária. Existem estudos propondo novos regimes de uso do metronidazol, com menores doses, combinações de fármacos, reposicionamento de fármacos (como a utilização da Auranofina, que tem efeito antiparasitário maior que o metronidazol em anaeróbios, em estudos in vitro) e modificações de moléculas.

Em Tripanossomatídeos, os medicamentos usados são antigos e causam muitos efeitos adversos. No entanto, em comparação aos organismos mencionados anteriormente, houve um sutil avanço nos últimos anos, ainda que o cenário esteja distante do ideal.

na doença de Chagas, causada por Trypanosoma cruzi, o principal medicamento é o Benznidazol, que age oxidando o DNA, proteínas e lipídeos. Ele apresenta inúmeros efeitos adversos que, muitas vezes, desestimulam a continuidade do tratamento. nos últimos anos, após muitos estudos com derivados de azóis utilizados contra fungos não terem atendido aos critérios nas fases finais de testes clínicos, surgiram novos resultados de compostos promissores. Dois deles são Benzoxaboróis, que inibem o processamento do RNAm e interferem na síntese proteica. Um dos estudos está em fases II/III e o outro em fase mais inicial. Há ainda um inibidor de proteassoma em fase II e outro estudo inicial com ciclodiazepinas que agem em topoisomerase II. Todos estes têm participação do DNDi na condução da investigação.

Para o tratamento da doença do Sono são usados diferentes medicamentos, dependendo do agente etiológico.

Scanned with CamScanner

Contra Trypanosoma brucei gambiense, que provoca a forma menos grave da doença, são usados Pentamidina ou Eflornitina, que geralmente é combinada com Nifurtimox. Esses compostos agem na replicação do DNA, síntese da tripanotiona e sistema redox.

Em casos de T. brucei rhodesiense, são usados a Suramina e o Melarsoprol, que inibem a síntese de nucleotídeos e o sistema redox.

Há alguns anos, começou a ser utilizado o Fexinidazol, que age oxidando o DNA e outras moléculas. Este foi o primeiro tratamento oral aprovado para a doença do sono causada por T. brucei gambiense. E, recentemente, houve a divulgação dos dados de fase final de fase III do Fexinidazol, que poderá ser o primeiro tratamento de dose única para a doença do sono.

Em parasitas do gênero Leishmania, o tratamento varia a depender da manifestação clínica. Para a forma cutânea (tegumentar), costumam ser usados Antimoniais pentavalentes, como o glucantime, Miltefosina e Anfotericina, além da sua forma lipossomal. Na forma visceral, são usados antimoniais pentavalentes, Miltefosina e Anfotericina em alguns casos.

Existem estudos a respeito dos efeitos de inibidores de ciclo celular, de processamento de RNAm e, em fase II, de inibidor de proteassoma, todos com resultados promissores. Além disto, são investigados o potencial da terapia fotodinâmica e também termossensível combinada com a miltefosina.

Nos parasitas do grupo Apicomplexa, o tratamento contra a Toxoplasmose consiste em Sulfadiazina com Pirimetamina, acrescido de ácido fólico para minimizar a toxicidade da Pirimetamina. Nos casos de toxoplasmose ocular, adiciona-se ao tratamento um corticoide em função de reações de hipersensibilidade que podem ocorrer.

Scanned with CamScanner

Esses compostos inibem a síntese do folato e consequentemente a formação de nucleotídeos.

na malária, o tratamento depende do agente etiológico. Em casos de malaria causada por Plasmodium vivax ou P. ovale são usados Cloroquina e Primaquina. A Primaquina pode ser substituída por Tafenoquina, nos casos de P. vivax, com a vantagem de compor um tratamento de menor duração. Tanto a Primaquina como a Tafenoquina agem nos hipnozoítos, que são formas dormentes. Em casos de P. falciparum, o tratamento se dá com a combinação de Artesunato e Mefloquina ou Artemeter e Lumefantrina. Em infecções mistas, adiciona-se a uma dessas opções a Primaquina. E em casos de malária grave, é feita a administração intravenosa do Artesunato.

A ocorrência de casos de medicamentos, o uso prolongado e inadequado e adaptações dos parasitas, como a presença de transportadores ABC e mecanismos de degradação dos compostos levam aos casos de resistência e apontam a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos.

Scanned with CamScanner

Ponto: Epidemiologia e Transmissão.

Protozoários parasitas patogênicos são responsáveis por milhões de casos de diferentes enfermidades em todo o mundo.

Estes organismos apresentam mecanismos de transmissão distintos, mas o mesmo objetivo que é estabelecer a infecção nos seus hospedeiros.

Ao longo da evolução, alguns protozoários parasitaram artrópodes, que se tornaram vetores biológicos destes parasitas. Nele, os protozoários não só são transmitidos até seus hospedeiros intebrados, como também passam por transformações morfológicas e moleculares.

Em outros casos, a transmissão ocorreu através da ingestão de água e/ou alimentos contaminados com cistos, que uma vez no trato digestório do hospedeiro, se desenvolvem e dão continuidade ao seu ciclo.

Entamoeba histolytica, Giardia duodenalis e Toxoplasma gondii são transmitidos pela ingestão de alimentos contaminados com cistos e oocistos (no caso de T. gondii). A transmissão de T. gondii ainda pode ocorrer pelo consumo de carne crua ou mal passada contendo os cistos teciduais.

Entamoeba histolytica e Giardia duodenalis causam milhares de casos todos os anos, sobretudo em áreas com saneamento básico precário. A Toxoplasmose é uma doença cosmopolita e cerca de 30% da população já teve contato com o parasito. Os casos mais graves ocorrem em pessoas imunossuprimidas e gestantes (no toxoplasmose), e em crianças nos outros casos.

Tripanossomatídeos e Plasmodium sp são transmitidos por diferentes vetores.

Trypanosoma cruzi é transmitido por diversas espécies de insetos triatomíneos dos gêneros Triatoma, Rhodnius e Panstrongylus. Estes vetores estão distribuídos no continente americano, contudo a doença

Roberta

é reportada em outros países da Europa e Ásia. A transmissão se dá durante o repasto sanguíneo do barbeiro, como é conhecido o inseto vetor. Ao se alimentar, o barbeiro libera com as fezes as formas tripomastigotas do T. cruzi que atravessam a pele e caem na corrente sanguínea.

Ao todo são cerca de 100 milhões de pessoas sob o risco de infecção, 7 milhões de infectados e 10 mil mortes por ano no mundo.

O Trypanosoma brucei é transmitido pela mosca do gênero Glossina, conhecida como Tsé-tsé. No repasto sanguíneo, o vetor inocula as formas tripomastigotas metacíclicas através das glândulas salivares, que ficarão, após diferenciação, circulantes no sangue. A doença do sono expõe cerca de 55 milhões de pessoas ao risco de infecção e ocorre apenas no continente africano. Dos casos registrados, 90% são causados por T. brucei gambiense e os demais por T. brucei rhodesiense, responsável pela forma mais grave da doença.

Os parasitos do gênero Leishmania são transmitidos por ~~[illegible]~~ insetos dípteros, popularmente conhecidos como mosquito-palha, que são dos gêneros Phlebotomus (na Europa, África e Ásia) e Lutzomyia (nas Américas).

O gênero Leishmania é responsável pelas leishmanioses cutânea, mucosa-cutânea, visceral (ou calazar) e cutânea difusa. Somando as manifestações cutâneas, não mais de 1 milhão de casos no mundo. E mais de 50 mil de leishmaniose visceral. No Brasil, a maioria dos casos acontece no Norte e no Nordeste e somam cerca de 19 mil casos de cutânea e mucosa-cutânea e 2 mil casos de visceral.

A transmissão da malária ocorre durante o repasto sanguíneo do mosquito Anopheles, sendo a espécie A. darlingi a principal transmissora no Brasil.

A maioria dos casos ocorre na África. No Brasil, mais de 90% dos casos ocorrem na Amazônia Legal. Em todo o mundo são mais de 200 milhões de casos e 600 mil mortes por ano.

Scanned with CamScanner

Diferentemente dos demais protozoários parasitas, Trichomonas vaginalis não requer um vetor ou tem a sua transmissão via água/alimentos contaminados. A transmissão da tricomonase ocorre, sobretudo, por via sexual. A tricomonícase é a infecção sexualmente transmissível não-viral mais frequente no mundo.

Em comum, estas doenças geralmente afetam populações de regiões mais pobres, em áreas rurais, com menor infraestrutura básica e carentes de acesso a serviços de saúde.

Ponto: Interação parasito - hospedeiro e evasão do sistema imune.

Ser capaz de evadir do sistema imune do hospedeiro é um mecanismo crucial para o estabelecimento da infecção, que segue as primeiras etapas de contato com o hospedeiro.

Em muitos casos, os parasitas conseguem manter uma infecção por muitos anos, como ocorre na doença de Chagas, mesmo sujeitos à ação das respostas imunes dos seus hospedeiros.

Nesse grupo de organismos, a adesão às células alvo já são o primeiro passo para tentar driblar a ~~ação~~ resposta imune. E muitas das moléculas envolvidas nessa etapa também são importantes para garantir ou ao menos tentar limitar os mecanismos reguladores do hospedeiro.

Em geral, em resposta à presença do parasito, o hospedeiro vertebrado responde com a produção de citocinas, ativação de macrófagos, neutrófilos, linfócitos Th e B, produção de óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio.

Diversas das moléculas de adesão em diferentes espécies de ~~pa~~ parasitos também são importantes para os seus mecanismos de evasão do sistema imune.

relatorio

Em E. histolytica moléculas de lipopeptídeofosfoglicano (LPPG) e lectinas gal/galNAc interagem com receptores do epitélio intestinal e também contribuem para a inativação de componentes do sistema complemento.

na invasão do T. gondii à célula hospedeira, proteínas das nóptrias têm enorme importância nesse processo. Elas compõem a junção móvel, através da qual o parasito atravessa a célula, e também o vacúolo parasitóforo.

As nóptrias, além de serem fundamentais para a entrada do parasito na célula hospedeira, elas também são reguladoras de fatores transcricionais do hospedeiro, como a REPIN, que modula STATS 1, 3 e 6 na célula hospedeira reduzindo a produção de IL-12 e atenuando a ativação celular.

na interação de Plasmodium com a hemácia, uma das etapas mais importantes é a formação dos knobs na superfície da hemácia, que são fundamentais para a adesão da hemácia ao endotélio e evasão da degradação no baço. Nos knobs estão presentes as proteínas PfEMP-1 e RIFIN, que são antígenos variantes de superfície.

A proteína PfEMP-1 é um dos principais antígenos de Plasmodium falciparum, é codificada por diversos genes e expressa uma de cada vez. Dessa forma, esse mecanismo contribui com a evasão do sistema imune.

Trypanosoma brucei não é um parasita intracelular e ao longo do seu ciclo, ele permanece circulando na corrente sanguínea, na linfa e no líquido cefalorraquidiano. O contato deste parasito com as células do hospedeiro é transitório e se dá mais para que ocorra a passagem pela barreira hematoencefálica. Na interação com as células endoteliais estão as glicoproteínas variantes de superfície (VSG), que também são essenciais na evasão do sistema imune.

Scanned with CamScanner

As VSGs estão presentes na superfície do parasito, são codificadas por mais de 2 mil genes, expressas uma de cada vez e atuam na resposta imune na infecção, ocorre a ativação dos linfócitos B e a produção de anticorpos IgM contra a VSG que é expressa na população. A maioria dos parasitos é eliminada e parte da população se recupera, expressando uma VSG. A resposta imune do hospedeiro ativa novos linfócitos B e outros anticorpos são produzidos. Passado um tempo, a população se multiplica e o processo se repete. Dessa forma, o T. brucei consegue manter uma infecção de longa duração mesmo não sendo um parasita intracelular.

Em T. cruzi diferentes moléculas de superfície atuam na adesão ao parasito, como as transialidases, a gp 82 e a gp 90. Além de serem importantes para a interação e para a sinalização celular na célula hospedeira, as transialidases têm grande variedade e contribuem para os mecanismos de evasão. Um dos mecanismos pelos quais as transialidases agem é removendo resíduos de ácido siálico da membrana da célula hospedeira e os transferindo para a superfície do parasito ~~~~, usando mucinas como aceptores, de forma que ele não seja detectado pelas células de defesa.

Em Leishmania são diversas as moléculas de superfície presentes em promastigotas e amastigotas, tanto no corpo celular como no flagelo, que são importantes para a interação e também para ~~~~ escapar da ação da resposta imune. Entre estas moléculas estão lipofosfoglicanos, relacionados com a sobrevivência nos leitores, com a produção de NETs pelos neutrófilos e a inibição da fusão do vacúolo com os lisossomos no início da invasão; peptidofosfoglicanos, importantes para a sobrevivência nos macrófagos e supressão da resposta imune (como produção de ROS, IL-12 e óxido nítrico); glicoinositolfosfolipídeos, que ao se ligarem a anticorpos reduzem a produção de TNF-α, IL-12 e a ativação de macrófagos.

Em Entamoeba histolytica, há a participação de adesinas,

lectinas e lipofosfoglicanos que atuam na adesão, e somadas aos amebaporos, fosfolipases e cisteína proteases levam a lise celular, reduzem a produção de óxido nítrico e causam a morte dos enterócitos.

Scanned with CamScanner