

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Infecção pelo *Balantidium coli*, estado imunológico e comorbidades: revisão bibliográfica

Amanda Silva de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do grau
de Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba - MG

Dezembro – 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Infecção pelo *Balantidium coli*, estado imunológico e comorbidades: revisão bibliográfica

Amanda Silva de Oliveira

Discente

Karine Rezende de Oliveira

Orientadora

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do grau
de Bacharel em Ciências Biológicas.

Ituiutaba - MG

Dezembro – 2020

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, à minha avó Ana Maria (*in
memorian*) e meu avô Paulo Pereira (*in memorian*).

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus, por me permitir chegar até aqui. Em segundo, à minha família, em especial aos meus pais Ana Cláudia e Omar, que não mediram esforços em me ajudar financeiramente e emocionalmente, e à minha irmã Ana Paula por sempre estar ao meu lado, mesmo longe, e todo apoio e incentivo aos meus estudos.

Agradeço aos meus colegas da turma Bio-X, principalmente os meus amigos Sabrina, Letícia, Samuel, Felipe, Vitória, Eliza, Pâmela e Camila, pelo companheirismo durante a graduação, sempre ajudando, apoiando, dando conselhos e amizade que levarei para a vida toda.

Também não posso deixar de agradecer ao grupo PET Bio Pontal, o qual fui integrante durante 3 anos, podendo vivenciar experiências inesquecíveis de ensino-pesquisa-extensão, que com certeza tornaram a minha graduação mais completa, além de me permitir amadurecer e crescer pessoalmente.

Carinhosamente quero agradecer à Profa. Dra. Luciana Karen Calábria, a qual admiro muito, pela confiança e ensinamentos, e estendo o agradecimento a todos os professores do curso de Ciências Biológicas.

Por fim, agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Karine Rezende de Oliveira, que é uma admirável profissional, por toda dedicação, paciência e conhecimentos repassados a mim e à este trabalho, além de sempre me incentivar e acreditar em mim.

RESUMO

Balantidium coli é um protozoário ciliado, responsável pela balantidíase, que infecta principalmente o intestino grosso de humanos. Existe uma escassa quantidade de informações sobre a relação deste parasito e comorbidades associadas buscando compreender como ele se comporta em indivíduos nesta condição. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a relação existente entre a resposta imune frente a uma série de comorbidades e a infecção pelo protozoário. Por meio de uma revisão bibliográfica e utilizando termos e critérios estabelecidos foram consultadas as bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e *Google Scholar*. A maioria dos artigos encontrados relatam a relação de infecção por *B. coli* com portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana, com predominância de balantidíase intestinal e urinária. Dentre as comorbidades, doenças crônicas, autoimunes e outras que necessitam de terapia imunossupressora foram citadas como determinantes para estabelecimento da infecção e disseminação no organismo, provavelmente devido a inflamação sistêmica gerada e debilitação da imunidade gerando desequilíbrio nas respostas inatas e adaptativas. Alterações na microbiota intestinal também podem ter influência, pois sua composição e estrutura quando afetadas, facilitam infecções e invasão da mucosa.

Palavras-chave: Autoimunidade, balantidíase, comorbidades, imunodepressão.

SUMÁRIO

1. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	7
1.1. Introdução	7
1.1.1. Histórico.....	7
1.1.2. Aspectos morfológicos do <i>Balantidium coli</i>	9
1.1.3. Epidemiologia da Balantidíase	10
1.1.4. Importância clínica da Balantidíase.....	10
1.1.5. Sistema imunológico e a sua relação com protozoários intestinais	12
3. OBJETIVOS	14
4. REFERÊNCIAS	14
5. ARTIGO.....	18
6. NORMAS	41

1. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

1.1. Introdução

1.1.1. Histórico

Balantidium coli é um protozoário ciliado de distribuição geográfica cosmopolita, capaz de infectar uma variedade de mamíferos incluindo o homem e outros animais, causando a balantidíase ou balantidiose. Pertencente ao filo Ciliophora, Classe Litostomatea, ordem Vestibuliferida e família Balantidiidae (HERNÁNDEZ *et al.*, 1993; LYNN, 2010; POMAJBÍKOVÁ *et al.*, 2013).

O protozoário foi descrito pela primeira vez em 1857 por Malmsten nas fezes de dois pacientes com disenteria, nomeado como *Paramecium coli* (MALMSTEN, 1857). Em 1861, Leuckart descreveu uma espécie semelhante no intestino do porco, e logo depois, Stein em 1862 comparou as duas espécies e notou que eram o mesmo protozoário, classificando-o por fim como *Balantidium coli*, devido ao seu formato de “bolsa” ou “saco”, do grego “*balanto*” (GARCIA, 2008; SCHUSTER; RAMIREZ-AVILA, 2008).

Os suínos são considerados os principais hospedeiros e reservatórios de *B. coli*, podendo também ser encontrado raramente em humanos. Este é o maior protozoário que infecta o homem e o único parasito ciliado conhecido por ser patogênico aos seres humanos (SOLAYMANI-MOHAMMADI; REZAIAN; ANWAR, 2005). Alguns estudos também indicaram a presença da espécie e do gênero *Balantidium* em outros animais domésticos e selvagens, como roedores, primatas não humanos, gatos, equinos, bovídeos, aves, peixes, anelídeos e alguns invertebrados (ZAMAN, 1978; NAKAUCHI, 1999; LYNN, 2010; FLETCHER *et al.*, 2012; AHMED *et al.*, 2019; BIANCHI *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2020).

As outras espécies do gênero foram classificadas levando em consideração a variedade de hospedeiros e em relação às sutidas diferenças morfológicas observadas nos trofozoítos, como a espécie dos suínos, *Balantidium suis* descrita por McDonald (1922), *B. caviae* de porquinhos da Índia descrita por Neiva *et al* (1914), *B. wenrichi*, *B. philippinensis* e *B. cunhamunizi* de primatas não humanos e *B. struthionis* de avestruzes, descritas por Hegner (1934). Porém, alguns trabalhos reconhecem as espécies encontradas em animais homeotérmicos similar a *B. coli*, e alegam ainda que a classificação de outras espécies, baseada apenas em aspectos morfológicos é insuficiente (NILLES-BIJE; RIVERA, 2010).

Estudos moleculares têm sido realizados para identificar com robustez a existência de diversidade de espécies de *Balantidium* sp., utilizando como alvo o RNA ribossômico (RNAr) e os genes 18s, 5.8s e 28s (PONCE-GORDO; JIMENEZ-RUIZ; MARTÍNEZ-DÍAZ, 2008; BARBOSA *et al.*, 2016). Algumas sequências completas do gene da subunidade menor RNAr (SSU-RNAr) de *Balantidium* disponíveis no *GenBank*, foram comparadas entre isolados de diferentes hospedeiros que revelou pouca variabilidade genética (NILLES-BIJE; RIVERA, 2010). Outros estudos moleculares analisaram diferenças genéticas em isolados de avestruz, suíno, gorila e humano, sequenciando e comparando o gene 18s RNAr e ITS1 5.8s RNAr ITS2, que demonstrou a existência de variantes genéticas, A e B, na região ITS e pelo menos dois genes no RNAr micronuclear, distinguindo ainda cinco tipos dessas variantes (A0, A1, A2, B0 e B1) (PONCE-GORDO; JIMENEZ-RUIZ; MARTÍNEZ-DÍAZ, 2008; PONCE-GORDO; FONSECA-SALAMANCA; MARTÍNEZ-DÍAZ, 2011).

Em outro estudo realizado, a diversidade genética de *B. coli* foi avaliada utilizando os marcadores SSDNAr e ITS1-5.8 SDNAr-ITS2, no qual os autores introduziram um novo gênero *Neobalantidium* para acomodar a espécie *B. coli* e outras encontradas em hospedeiros homeotérmicos (POMAJBÍKOVÁ *et al.*, 2013).

1.1.2. Aspectos morfológicos do *Balantidium coli*

Os dois estágios evolutivos encontrados são cisto e trofozoíto. Os cistos são esféricos ou levemente ovoides, protegidos por uma parede espessa e medindo cerca de 40 μm a 70 μm de diâmetro (PONCE-GORDO; FONSECA-SALAMANCA; MARTÍNEZ-DÍAZ, 2011; FLETCHER *et al.*, 2012). Os trofozoítos medem cerca de 30 μm a 200 μm de comprimento, podendo algumas vezes ser vistos com lente de mão e até a olho nu nas preparações em lâminas, apresentam formato ovoide e são recobertos por cílios somáticos em toda superfície que permite um movimento giratório facilitando a locomoção (FARTHING; KELLY, 2005; SCHUSTER; RAMIREZ-AVILA, 2008; FLETCHER *et al.*, 2012). Na porção anterior está localizado o aparato oral, caracterizado por uma depressão onde está presente o citóstoma que é recoberto por cílios orais. Em uma abertura na região posterior se encontra o citopígio, que funciona como uma estrutura excretora (NILLES-BIJE; RIVERA, 2010; PONCE-GORDO; FONSECA-SALAMANCA; MARTÍNEZ-DÍAZ, 2011).

No citoplasma, o organismo apresenta dois núcleos, o macronúcleo em formato reniforme ou de feijão e ao lado um micronúcleo esférico. Ao redor do núcleo, são encontrados a mitocôndria apresentando dupla membrana e túbulos membranosos internos, o retículo endoplasmático aparecendo como túbulos planos e extensos, e alguns ribossomos livres no citoplasma (NILLES-BIJE; RIVERA, 2010). Contêm também alguns vacúolos digestivos onde podem ser encontrados bactérias, grãos de amido e glóbulos vermelhos ingeridos, e ainda apresenta vacúolos contráteis que funcionam como estruturas osmorregulatórias (NILLES-BIJE; RIVERA, 2010; DEVERA, 2018).

A reprodução do protozoário ocorre assexuadamente por divisão binária, e sexuadamente pelo processo de conjugação através do qual, dois organismos se unem pelo citóstoma para realizar trocas genéticas (ANARGYROU *et al.*, 2003; SCHUSTER; RAMIREZ-AVILA, 2008).

1.1.3. Epidemiologia da Balantídiase

Este protozoário possui distribuição mundial, apresentando infecções humanas por *B. coli* que geralmente ocorrem em áreas rurais e agrárias onde os indivíduos coexistem com porcos ou trabalham como criadores destes animais. Sendo, a má higiene pessoal e ambiental nestes locais, e a falta de saneamento básico, consideradas fatores predisponentes para a infecção em humanos (SCHUSTER; RAMIREZ-AVILA, 2008).

Até o ano de 1980 foram descritos na literatura aproximadamente 1000 casos de balanditíase humana (SOLAYMANI-MOHAMMADI; REZAIAN; ANWAR, 2005). Entretanto, a infecção por *B. coli* em humanos é baixa, estimando uma prevalência de 0,02 a 1% na população mundial, restrita as regiões tropicais e subtropicais. A maioria dos casos são observados na América Latina, Filipinas, Nova Guiné, Irã Ocidental, Oriente Médio, China e na Índia (YAZAR, *et al.*, 2004; SCHUSTER; RAMIREZ-AVILA, 2008; SOLEIMANPOUR *et al.*, 2016; KUMAR *et al.*, 2016; HINOJOSA *et al.*, 2019; XU *et al.*, 2020).

Há muito tempo os suínos são usados como fonte de alimento e fazem parte da culinária em muitos países, para o qual, são empregados sistemas de criação e manejo em escala industrial ou típica de propriedade familiar rural (ABCS, 2014; AGUIAR, 2009). Os suínos são um bom reservatório, portanto, *B. coli* é facilmente encontrado nestes animais com uma prevalência que pode chegar a 100% em muitos países (AHMED, *et al.*, 2019).

1.1.4. Importância clínica da Balantídiase

A infecção por *B. coli* ocorre através da ingestão de água ou alimentos contaminados, através da via fecal-oral entre suínos, suínos para humanos e ainda menos frequente, pode ocorrer a transmissão de humano para humano pelo mesmo mecanismo de transmissão. O contato com porcos em áreas rurais e agrárias, principalmente onde faltam saneamento básico

adequado facilita a contaminação humana (SCHUSTER; VISVESVARA, 2004; POUDYAL *et al.*, 2011; PARIJA; GIRI, 2012).

Os cistos, que são a forma de transmissão, quando ingeridos alcançam o intestino grosso, principalmente no cólon, onde ocorre excitação. Em geral, as infecções em suínos e humanos podem ser assintomáticas, no qual, o protozoário vive de forma comensal no intestino dos hospedeiros. Complicações mais graves geralmente estão associadas a debilitação crônica e sistema imunológico comprometido do indivíduo (SCHUSTER; RAMIREZ-AVILA, 2008).

Porém, quando apresentam manifestações clínicas são caracterizadas por disenteria, semelhante à da amebíase causada por *Entamoeba histolytica*, incluindo diarreia que pode ser muco-sanguinolenta, cólicas abdominais, febre, náuseas e vômitos (PARIJA; GIRI, 2012; KUMAR *et al.*, 2016; HINOJOSA *et al.*, 2019). O trofozoíto pode provocar ulcerações na mucosa do intestino pela liberação da enzima hialuronidase, que degrada o ácido hialurônico constituinte importante da matriz extracelular. Ainda no cólon, os trofozoítos podem-se encistar e ser excretados juntamente com as fezes (SCHUSTER; VISVESVARA, 2004; HECHENBLEIKNER; MCQUADE, 2015).

Com a formação de úlceras, os trofozoítos conseguem perfurar e atravessar o epitélio intestinal provocando uma infecção extra intestinal, quando o protozoário se dissemina para outros órgãos como pulmão, fígado, apêndice vermiforme e bexiga (DODD, 1991; ANARGYROU *et al.*, 2003; CARMENÑO *et al.*, 2003; KARUNA; KHADANGA, 2014; KAPUR *et al.*, 2016). Nestes casos, a saúde do indivíduo é crucial, pois os relatos indicam que a balantídiase, principalmente extra intestinal, ocorre em pessoas acometidas por outras comorbidades, as imunologicamente comprometidas, e em casos relacionados a desnutrição ou alcoolismo (VASILAKOPOULOU *et al.*, 2003; SCHUSTER; VISVESVARA, 2004; SCHUSTER; RAMIREZ-AVILA, 2008).

1.1.5. Sistema imunológico e a sua relação com protozoários intestinais

Os termos imunossupressão e imunodepressão, muitas vezes são usados como sinônimos, porém, tem significados diferentes. A imunossupressão ocorre quando a eficácia do sistema imunológico é reduzida pelo uso de medicamentos, como corticosteroides, geralmente para impedir a rejeição de órgãos transplantados ou no tratamento de doenças autoimunes. Já a imunodepressão é uma deficiência do sistema imunológico, que não gera uma resposta adequada ou combate agentes agressores, podendo ser causada por falha genética ou quando um fator externo compromete o sistema imunológico, como é o caso da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que infecta células componentes do sistema imune (STARK *et al.*, 2009; REZENDE, 2011).

No estabelecimento de infecções por agentes parasitários, o sistema imunológico desencadeia respostas locais e sistêmicas para controlar a doença e disseminação do parasito, porém, alguns fatores do hospedeiro estão relacionados a eficácia da resposta contra estas infecções (STARK *et al.*, 2009; MARCOS; GOTUZZO, 2013). Na resposta contra parasitos, a imunidade inata nem sempre é eficaz. Na imunidade adaptativa a IgA secretada pelo epitélio da mucosa neutraliza agentes invasores (ABBAS *et al.*, 2015). Populações de células T também desempenham papel fundamental, porém, quando estão prejudicadas ou deficientes, pode facilitar a infecção por protozoários intestinais com baixa patogenicidade para os humanos, mas que em virtude das condições imunológicas do hospedeiro podem se tornar oportunistas (MARCOS; GOTUZZO, 2013). Como ocorre na infecção pelo protozoário ciliado *B. coli*.

Os indivíduos com o sistema imunológico comprometido, por exemplo, como os portadores de imunodeficiências, linfomas, com quadro de desnutrição, e aqueles que fazem uso de esteroides ou outros medicamentos imunossupressores, tem maior risco de adquirir infecções por protozoários intestinais depois da exposição, podendo desenvolver um quadro

clínico mais grave, além de uma infecção disseminada no lugar de uma infecção localizada, que também acaba correspondendo a maior mortalidade nesta população (STARK *et al.*, 2009; MARCOS; GOTUZZO, 2013).

A microbiota intestinal do hospedeiro também tem papel fundamental na infecção por protozoários entéricos, pois a interação entre si, influencia significativamente na virulência do parasito. Uma microbiota saudável e diversificada interfere na maturação, desenvolvimento e modulação da resposta imune intestinal através da regulação de mediadores imunes, assim como no recrutamento e diferenciação de populações de células imunes locais. Em contrapartida, a geração de certas infecções e comorbidades podem induzir a disbiose microbiana e facilitar infecções intestinais (BÄR, *et al.*, 2015; BURGESS, 2017; PARTIDA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2017).

Assim como na associação da microbiota intestinal com a infecção por *Entamoeba histolytica*, que tem o intestino grosso como sítio de infecção, provavelmente *B. coli* pode promover o estabelecimento de um ambiente pró-inflamatório, devido a produção de Interferon (IFN)- γ , Fator de Necrose Tumoral (TNF)- α , Interleucina (IL)-4, IL-6, IL-8 e IL-17, que atrai neutrófilos, monócitos e linfócitos TCD4+ e TCD8+. Este cenário de inflamação do epitélio torna-o mais permeável, facilitando a invasão da mucosa pelo parasito. Por outro lado, a importância de uma microbiota intestinal diversificada promove a liberação de metabólitos que estimulam as células T reguladoras (Treg) e a produção de citocinas com perfil anti-inflamatório, buscando restabelecer um equilíbrio imunológico e por consequência a estrutura do epitélio intestinal (PARTIDA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2017).

3. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de estudos para investigar a relação existente entre as condições imunológicas de um indivíduo, suas comorbidades e a infecção pelo ciliado *Balantidium coli*, para compreender como o protozoário pode estabelecer o estado de doença.

4. REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. *et al.* Imunidade aos Microrganismos. In: ABBAS, A. K. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. São Paulo: Elsevier, 2015. Cap. 16. p. 779-822.

ABCS. **Produção de suínos: teoria e prática**. Associação Brasileira de Criadores de Suínos: Brasília, 2014, 908p.

AGUIAR, P. C. **Aspectos epidemiológicos das parasitoses gastrointestinais de suínos naturalizados de criações familiares do Distrito Federal**. 2009. 100 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2009.

AHMED, A. *et al.* ***Balantidium coli* in domestic animals: An emerging protozoan pathogen of zoonotic significance**. Acta Tropica, 203: 1-44, 2019.

ANARGYROU, K. *et al.* **Pulmonary *Balantidium coli* infection in a leukemic patient**. Am J Hematol., 73 (3): 180-183, 2003.

BÄR, A. *et al.* **The Interplay of Host Microbiota and Parasitic Protozoans at Mucosal Interfaces: Implications for the Outcomes of Infections and Diseases**. PLoS Negl. Trop. Dis., 9 (12): 1-112, 2015.

BARBOSA, A. L. *et al.* **Avaliação da frequência de *Balantidium coli* em suínos, tratadores de suínos e primatas não humanos no estado do Rio de Janeiro**. Rev. Patol. Trop. 45 (3), 285-293, 2016.

BIANCHI, M. V. *et al.* **Fatal parasite-induced enteritis and typhlocolitis in horses in Southern Brazil**. Braz. J. Vet. Parasitol, 28 (3): 443-450, 2019.

BURGUESS, S. L. *et al.* **Parasitic Protozoa and Interactions with the Host Intestinal Microbiota**. Infect. Immun., 85 (8): 101-107, 2017.

CARMEÑO, J. R. *et al.* ***Balantidium coli* in an HIV-infected patient with chronic diarrhea.** AIDS, 17 (6): 941-942, 2003.

DEVERA, R. **Balantidiosis: algunas notas históricas y epidemiológicas en América Latina con especial referencia a Venezuela.** Saber, 30: 5-13, 2018.

DODD, L. G. ***Balantidium coli* infestation as a cause of acute appendicitis.** J. Infect. Dis., 163 (6): 1392, 1991.

FARTHING, M. J. G.; KELLY, P. **Protozoal gastrointestinal infections.** Medicine, 33 (4): 81-83, 2005.

FLETCHER, S. M. *et al.* **Enteric protozoa in the developed world: a public health perspective.** Clinical microbiology reviews, 25 (3): 420-449, 2012.

GARCIA, L. S. ***Balantidium coli*.** In: KHAN, NA. (Ed.). Emerging Protozoan Pathogens. Taylor&Francis: New York, p. 353-366, 2008.

HECHENBLEIKNER, E. M.; MCQUADE, J. A. **Parasitic Colits.** Clin. Colon Rectal Surg., 28 (2): 79-86, 2015.

HEGNER, R. **Specificity in the genus *Balantidium* based on size and shape of body and macronucleus, with descriptions of six new species.** Am. J. Epidemiol., 19: 38-67, 1934.

HERNÁNDEZ, F. *et al.* ***Balantidium coli* (Vestibuliferida: Balantidiidae): The persistence of an old problem.** Rev. Biol. Trop., 41 (1): 149-151, 1993.

HINOJOSA, P. G. *et al.* **Balantidiasis colónica: reporte de un caso fatal y revisión de la literatura.** Rev. Gastroenterol. Perú, 39 (3): 284-287, 2019.

KAPUR, P. *et al.* ***Balantidium coli* liver abscess: first case report from India.** J. Parasit Dis., 40 (1): 138-140, 2016.

KARUNA, T; KHADANGA, S. **A rare case of urinary balantidiasis in an elderly renal failure patient.** Trop. Parasitol., 4 (1): 47-49, 2014.

KUMAR, M. *et al.* **A case report of an uncommon parasitic infection of human balantidiasis.** Trop. Parasitol., 6 (1), 82-84, 2016.

LYNN, D. H. **Intramacronucleata: Litostomatea – Simple Ciliates but highly derived.** In: The Ciliated Protozoa. Springer: New York, p. 187–208, 2010.

MALMSTEN, P. H. **Infusorien als Intestinal-Thiere beim Menschen.** Archiv f. pathol. Anat. 12, 302–309, 1857.

MARCOS, L. A.; GOTUZZO, E. **Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host.** Curr. Opin. Infect. Dis., 26 (4): 295-301, 2013.

- MCDONALD, J. D. **On *Balantidium coli* (Malmsten) and *Balantidium suis* (sp. nov.), with an account of their neuromotor apparatus.** Univ. California Publ. Zoo., 20 (10): 243-300, 1922.
- NAKAUCHI, K. **The prevalence of *Balantidium coli* infection in fifty-six mammalian species.** J. Vet. Med. Sci., 61 (1): 63-65, 1999.
- NEIVA, A *et al.* **Contribuição para o estudo dos redúvidas hematofagos. I. Notas sobre os redúvidas hematofagos da Bahia com a descrição de nova espécie.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 6 (1): 35-39, 1914.
- NILLES-BIJE, L.; RIVERA, W. L. **Ultrastructural and molecular characterization of *Balantidium coli* isolated in the Philippines.** Parasitol. Res., 106 (2): 387-394, 2010.
- PARIJA, S. C.; GIRI, S. **Emerging protozoal pathogens in India: How prepared are we to face the threat?** Trop. Parasitol., 2 (1): 13-19, 2012.
- PARTIDA-RODRÍGUEZ, O. *et al.* **Human Intestinal Microbiota: Interaction Between Parasites and the Host Immune Response.** Arch. Med. Res., 48 (8): 690-700, 2017.
- POMAJBÍKOVÁ, K. *et al.* **Novel Insights into the Genetic Diversity of *Balantidium* and *Balantidium*-like Cyst-forming Ciliates.** PLoS Negl. Trop. Dis. 7 (3), 1-11, 2013.
- PONCE-GORDO, F.; JIMENEZ-RUIZ, E.; MARTÍNEZ-DÍAZ, R. A. **Tentative identification of the species of *Balantidium* from ostriches (*Struthio camelus*) as *Balantidium coli*-like by analysis of polymorphic DNA.** Veterinary Parasitology, 157: 41-49, 2008.
- PONCE-GORDO, F.; FONSECA-SALAMANCA, F.; MARTÍNEZ-DÍAZ, R. A. **Genetic Heterogeneity in Internal Transcribed Spacer Genes of *Balantidium coli* (Litostomatea, Ciliophora).** Protist, 162 (5): 774-794, 2011.
- POUDYAL, N., *et al.* **Intestinal infection with multiple parasites including *Balantidium coli*.** Health Renaissance, 9 (1): 45-46, 2011.
- REZENDE, J. M. **Imunodepressão, Imunossupressão.** Rev. Patol. Trop., 40 (2): 199-201, 2011.
- SCHUSTER, F. L.; VISVESVARA, G. S. **Amebae and ciliated protozoa as causal agents of waterborne zoonotic disease.** Veterinary Parasitology, 126: 91-120, 2004.
- SCHUSTER, F. L.; RAMIREZ-AVILA, L. **Current World Status of *Balantidium coli*.** Clin. Microbiol. Rev. 21 (4), 626-638, 2008.
- SOLAYMANI-MOHAMMADI, S. S.; REZAIAN, M.; ANWAR, M. A. **Human balantidiasis in Iran: an unresolved enigma?.** TRENDS in Parasitology, 21 (4): 160-161, 2005.

SOLEIMANPOUR, S. *et al.* **Urinary infection due to *Balantioides coli*: a rare accidental zoonotic disease in an addicted and diabetic young female in Iran.** JMM Case Reports, 3 (1): 1-4, 2015.

STARK, D. *et al.*, **Clinical Significance of Enteric Protozoa in the Immunosuppressed Human Population.** Clin. Microbiol. Rev., 22 (4): 634-650, 2009.

VASILAKOPOULOU, A. **Balantidium coli Pneumonia in an Immunocompromised Patient.** Scand J. Infect. Dis., 35 (2): 144-146, 2003.

XU, F., *et al.* **Advances in researches of balantidiosis.** Chin J Schisto Control, 28 (3): 345-348, 2016.

YAZAR, S. *et al.* **Dysentery caused by *Balantidium coli* in a patient with non-Hodgkin's lymphoma from Turkey.** World J. Gastroenterol., 10 (3): 458-459, 2004.

ZAMAN, V. *Balantidium coli*. In: KREIER, J. P.; BAKER, J. R. (Ed.). Parasitic Protozoa. Academic Press, INC: San Diego, p. 43-60, 1978.

ZHAO, W. *et al.* **Identification of Intracellular Bacteria in the Ciliate *Balantidium ctenopharyngodoni* (Ciliophora, Litostomatea).** Journal of Eukaryotic Microbiology, 2020.

5. ARTIGO

Este manuscrito foi preparado segundo as normas da Revista de Medicina e Saúde de Brasília, que está em anexo.

Título: Infecção pelo *Balantidium coli*, estado imunológico e comorbidades: revisão bibliográfica

Title: *Balantidium coli* infection, immune status and comorbidities: literature review

Título resumido: *Balantidium coli* e comorbidades associadas

RESUMO

Balantidíase, doença provocada pelo protozoário ciliado *Balantidium coli*, infecta principalmente o intestino grosso e pode apresentar disseminação extra intestinal. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a infecção pelo *B. coli* e a relação entre as condições imunológicas de um indivíduo infectado e suas comorbidades para identificar os fatores que podem estar associados ao estabelecimento da doença. A pesquisa foi realizada nas plataformas PubMed, LILACS, SciELO e *Google Scholar*, considerando os estudos publicados entre 1990 e 2020 na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram identificados 24 (77,4%) relatos de caso, 6 (19,4%) estudos observacionais e 1 (3,2%) dissertação, apresentado em sua maioria a relação de infecção por *B. coli* com os indivíduos portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana 10 (32,3%), com predominância de balantidíase intestinal 16 (51,6%) e urinária 7 (22,6%). Dentre as comorbidades, doenças crônicas, autoimunes e outras que necessitam de terapia imunossupressoras foram citadas como determinantes para estabelecimento da infecção e disseminação para outros locais no organismo. Isto pode se confirmar levando em consideração a fragilidade do sistema imune pela inflamação sistêmica gerada e desequilíbrio nas respostas inatas e adaptativas, incluindo quantidade de populações dos linfócitos T e perfis desregulados de citocinas. A microbiota intestinal também pode desempenhar um papel importante, pois quando em disbiose, sua composição e estrutura são afetadas, facilitando a invasão da mucosa. A revisão mostra, que a presença do parasito e o estabelecimento de balantidíase pode influenciar no quadro clínico de doenças crônicas e autoimunes, considerando a modulação da resposta imune frente a presença de *B. coli*.

Palavras-chave: Autoimunidade, balantidíase, comorbidades, imunodepressão.

ABSTRACT

Balantidiasis, a disease caused by the ciliated protozoan *Balantidium coli*, mainly infects the large intestine and may have extra intestinal spread. The objective of this work was to carry out a bibliographic review about the infection by *B. coli* and the relationship between the immunological conditions of an infected individual and its comorbidities to identify the factors that may be associated with the establishment of the disease. The research was carried out on the platforms PubMed, LILACS, SciELO and Google Scholar, considering the studies published between 1990 and 2020 in portuguese, english and spanish. There were identified 24 (77,4%) case reports, 6 (19,4%) observational studies and 1 (3,2%) dissertation, mostly presenting the relationship between infection by *B. coli* and individuals with the Virus of Human Immunodeficiency 10 (32,3%), with predominance of intestinal balantidiasis 16 (51,6%) and urinary 7 (22,6%). Among comorbidities, chronic and autoimmune diseases or others that require immunosuppressive therapy, they were cited as determining factors for the establishment of infection and dissemination to other locations in the body. This can be confirmed by considering the fragility of immune system due to the systemic inflammation generated and unbalance in innate and adaptive responses, including number of T lymphocyte populations and unregulated cytokine profiles. The intestinal microbiota can also play an important role, because when it is dysbiosis, its composition and structure are affected, facilitating the invasion of the mucosa. The review shows that the presence of the parasite and establishment of balantidiasis can influence the clinical picture of chronic and autoimmune diseases, considering the modulation of immune response in presence of *B. coli*.

Key words: Autoimmunity, balantidiasis, comorbidities, immunodepression.

INTRODUÇÃO

Balantidium coli é um protozoário ciliado, capaz de infectar uma variedade de mamíferos e outros animais.¹⁻⁷ No entanto, os suínos são considerados os principais hospedeiros e reservatórios.^{8,9} Os humanos também podem ser alvo da infecção, sendo este o maior protozoário que infecta o homem e o único parasito ciliado conhecido por ser patogênico aos seres humanos, causando a balantidíase ou balantidiose.¹⁰

O cisto é a forma infectante e se encontra disperso no ambiente, apresentam formato esférico ou levemente ovoide, são protegidos por uma parede espessa e medem cerca de 40 µm a 70 µm de diâmetro.^{4,11} Os trofozoítos medem cerca de 30 µm a 200 µm de comprimento, apresentam formato ovoide e são recobertos por cílios somáticos em toda superfície que permite um movimento giratório facilitando a locomoção.^{4,12,13} Na porção anterior, encontra-se o aparato oral caracterizado por uma depressão onde está presente o citóstoma, que é recoberto por cílios orais. Em uma abertura na região posterior se encontra o citopígio (estrutura excretora).^{11,14}

As infecções humanas por *B. coli* geralmente ocorrem em áreas rurais e agrárias onde os indivíduos têm contato direto com porcos, porém, a falta de higiene pessoal e ambiental nos locais, predispõem a infecção humana.¹³ Os cistos podem infectar água e alimentos, e quando ingeridos alcançam o intestino grosso, onde ocorre excitação. Os trofozoítos então se desenvolvem, e permanecem ativos na luz intestinal se alimentando, ou em alguns casos, promovendo ulcerações na mucosa do intestino pela liberação da enzima hialuronidase, que degrada o ácido hialurônico constituinte importante do epitélio. Os trofozoítos que permanecem, encistam-se e são excretados juntamente com as fezes.^{15,16}

No geral, a balantidíase é assintomática, mas quando apresenta manifestações clínicas, estas são caracterizadas por disenteria, semelhante à da amebíase causada por *Entamoeba histolytica*, incluindo diarreia que pode ser muco-sanguinolenta, cólicas abdominais, febre, náuseas e vômitos.¹⁷⁻¹⁹ Complicações mais graves geralmente estão associadas a debilitação crônica e sistema imunológico comprometido do indivíduo.¹³ Com a formação de úlceras, os trofozoítos conseguem atravessar o epitélio intestinal, disseminando-se para outros órgãos como pulmão, fígado, apêndice vermiforme e bexiga.²⁰⁻²⁴ Nestes casos, o estado de saúde do indivíduo é crucial, pois os relatos indicam que a balantidíase, principalmente extra intestinal, ocorre em pessoas acometidas por outras comorbidades, imunologicamente comprometidas, e em casos relacionados a desnutrição ou alcoolismo.^{13,15,25}

Embora se tenha trabalhos publicados a respeito da infecção por *B. coli*, são escassos os estudos abordando a patogênese e os mecanismos da infecção em indivíduos imunologicamente comprometidos. Baseado nesta informação, objetivou-se realizar uma revisão bibliográfica sobre a infecção pelo *B. coli* e a relação entre as condições imunológicas de um indivíduo infectado e suas

comorbidades para identificar os fatores do hospedeiro que podem estar associados ao estabelecimento da doença.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica, por meio de uma abordagem de pesquisa qualitativa, utilizando as plataformas eletrônicas PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Google Scholar* para a coleta de dados.

Na consulta, foram utilizados os descritores DeCS/MeSH “*Balantidium coli* infection” e “Balantidiasis”, associando estes termos com o operador booleano “AND” seguido dos descritores para comorbidades e sítio de infecção “Crohn Disease”, “*Diabetes mellitus*”, “Cancer”, “Immunosuppression”, “Systemic Lupus Erythematosus”, “HIV”, “Psoriasis”, “Lung”, “Liver”, “Urinary Tract” e “Intestines”. Estes termos foram consultados na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Como critério de inclusão considerou-se artigos de revisão, relatos de casos, estudos transversais, observacionais e outras produções científicas, publicados em português, inglês ou espanhol entre 1990 e 2020 e que considerassem a infecção por *B. coli* associada a comorbidades.

Para critérios de exclusão foram considerados os trabalhos que não abordassem a infecção pelo ciliado, não apresentassem o acometimento de comorbidades, estivessem publicados em outra língua ou antes de 1990.

Inicialmente a seleção dos trabalhos ocorreu por meio da leitura dos títulos e resumos, posteriormente pela leitura dos trabalhos completos, sendo descartados aqueles que não se encaixavam nos critérios de inclusão. Além disso, foi utilizada a busca pelas listas de referências dos estudos, onde encontrou-se outros trabalhos a fim de incluir a maior quantidade de artigos sobre o tema.

Foi elaborada uma tabela contendo os dados das pesquisas de acordo com o aparecimento nas plataformas digitais e sua relação com as comorbidades associadas.

RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados identificou 61 trabalhos, porém, 6 (9,8%) se repetiam em mais de uma plataforma e 9 (14,8%) não cumpriam os critérios de inclusão, conferido após a leitura dos títulos e resumos. Ao avaliar os textos completos dos 46 trabalhos restantes, de forma mais detalhada e crítica, com base nos critérios de inclusão e exclusão, mais 15 (32,6%) trabalhos foram descartados e, portanto, foram incluídos 31 (67,4%) trabalhos na revisão bibliográfica (Figura 1). Dos quais 24 (77,4%) são relatos de caso, 6 (19,4%) são estudos observacionais e 1 (3,2%) é

dissertação (Tabela 1). A identificação de *B. coli* e consequente diagnóstico da balantídiase nos pacientes relatada pelos autores foi realizada por meio da análise morfológica.

Considerando a frequência de eventos que demonstrou relação entre a infecção pelo *B. coli* e comorbidades, a presença de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi mencionada em sua maioria, com um total de 10 (32,3%) trabalhos, seguida por câncer 5 (16,1%), *diabetes mellitus* (DM) 5 (16,1%), alcoolismo 4 (12,9%), insuficiência renal 2 (6,5%) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) 2 (6,5%), pênfigo vulgar 1 (3,2%), psoríase 1 (3,2%) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) 1 (3,2%) (Tabela 1).

Dentre o sítio de infecção o mais prevalente foi a balantídiase intestinal 16 (51,6%), seguida por urinária 7 (22,6%) e pulmonar 5 (16,1%), outros sítios de infecção foram relatados como fígado 1 (3,2%), peritônio 1 (3,2%) e coluna vertebral 1 (3,2%) (Tabela 1).

O país com mais trabalhos publicados no tema envolvendo *B. coli* foi a Índia com 7 (22,6%) estudos. O Brasil e Nigéria apresentaram 3 (9,7%) publicações cada, Grécia e Venezuela com 2 artigos cada (6,4%) (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A presente revisão teve o intuito de elucidar a relação entre indivíduos que adquirem a infecção por *B. coli* e as comorbidades presentes, afim de conhecer os fatores imunológicos envolvidos nesta interação. A literatura sobre o tema é limitada, não há outros trabalhos abordando esta interação.

Dos dez estudos encontrados de pacientes HIV positivos, três (30%) são relatos de caso. O relato de Clyti *et al* (1998)²⁶ foi o primeiro caso descrito na literatura em paciente com HIV na Guiana Francesa, que desenvolveu disenteria balantídiana, assim como o relato de Cermeño *et al* (2003)²⁷, primeiro caso descrito na Venezuela em paciente com HIV, que segundo estes autores, foi agravada, principalmente, pela imunossupressão característica da doença. O vírus HIV, subdividido em dois tipos (HIV-1 e HIV-2), infecta células imunes do hospedeiro, principalmente os linfócitos T CD4⁺ (T *helper* ou T auxiliares) responsáveis pela modulação da resposta imunológica, mas também macrófagos e células dendríticas (CD), que expressam em comum o marcador glicoproteico CD4, o qual apresenta alta afinidade por proteínas da superfície viral.^{51,52} Aproximadamente 12 dias após a infecção, uma alta viremia plasmática é detectada, mas que em seguida é reduzida pela ação de respostas imunes humorais e celulares, caracterizada principalmente por linfócitos T CD8⁺ citotóxicos. Mas, assim que a replicação viral é restabelecida, há diminuição progressiva de T CD4⁺, podendo chegar a contagens muito baixas e ao estado de saúde crítico.^{51,53}

Portanto, a infecção pelo vírus HIV influencia diretamente nas funções das células T CD4⁺, modula as respostas T CD4⁺ e CD8⁺, provoca danos as respostas antígenos específicos e compromete a

produção de citocinas pelas células *natural killer* (NK), funções necessárias na resposta contra infecções.^{54,55}

A combinação de diferentes agentes antivirais para compor a Terapia anti-retroviral (TARV) foi instituída para diminuir a carga viral e assim melhorar o sistema imunológico da pessoa devido aumento na contagem de T CD4⁺ e reduzindo a morbimortalidade.^{56,57} Entretanto, efeitos adversos gastrointestinais de curto ou a longo prazo, como diarreia, náuseas e dores abdominais podem surgir, ao mesmo tempo que infecções por patógenos entéricos oportunistas.⁵⁸

Figueiredo *et al* (2012)³⁷ descrevem o primeiro caso no Brasil de um paciente HIV positivo, em terapia anti-retroviral combinada, apresentando a balantidíase intestinal. As manifestações clínicas da balantidíase neste paciente coincidiram com a presença dos efeitos colaterais causados pela TARV, fato que merece atenção pelos profissionais de saúde que atendem este tipo de pacientes.

Diversos trabalhos abordando balantidíase-HIV são estudos observacionais, que tiveram como objetivo investigar a prevalência de parasitoses intestinais em pacientes HIV positivos atendidos em hospitais. Quatro estudos encontraram maiores prevalências de infecção por *B. coli*, que são: o trabalho de Basavaraj *et al* (2012)³⁴ investigou infecções parasitárias em oito crianças internadas em um hospital na cidade de Hubli, na Índia, onde *B. coli* foi o parasito intestinal mais prevalente (13,33%), sendo que 5 (62,5%) crianças apresentavam imunodeficiência severa e 1 (12,5%) apresentava imunodeficiência leve. Já no estudo de Udeh *et al* (2019)⁴⁹, em Makurdi, na Nigéria, a prevalência de *B. coli* encontrada foi de 10 (3,8%) em pacientes HIV positivos em tratamento (TARV) dos quais 6 (60%) pacientes obtiveram a contagem de linfócitos T CD4⁺ < 350 cél/mm³ e 4 (40%) obtiveram < 500 cél/mm³.

A contagem de linfócitos T CD4⁺ indicando estado de imunossupressão grave e o acometimento por infecções oportunistas geralmente é abaixo de 200 cél/mm³. Porém, contagens abaixo de 350 cél/mm³, em alguns estudos, já indica risco aumentado de infecções por microorganismos oportunistas.⁴⁹

Outro estudo realizado na Nigéria, Ikpeama *et al* (2016)⁴⁵ investigou a prevalência de parasitos intestinais em indivíduos HIV positivos e identificou a infecção por *B. coli* em 10 (3,4%) pacientes de hospitais de Sokoto. Verificando a prevalência de parasitos intestinais oportunistas, Eriso (2015)⁴³ encontrou um total de 19 (2,68%) pacientes HIV positivos infectados por *B. coli* atendidos em hospitais da Etiópia. O restante dos trabalhos selecionados, identificaram somente uma infecção por *B. coli* na pesquisa de infecções parasitárias intestinais nos pacientes dos estudos.^{29,33,41}

Todos os estudos selecionados que incluem pacientes HIV positivos infectados por *B. coli* apresentam manifestação clínica da balantidíase intestinal. Já é compreendido que pacientes portadores de HIV apresentam maiores chances de infecções parasitárias intestinais oportunistas, causada por protozoários (extra e intracelulares) e helmintos. A diarreia severa causada nestes

indivíduos influencia negativamente nos mecanismos de defesa da mucosa gastrointestinal, como a produção de anticorpos IgA e células imunes locais, tornando-os mais susceptíveis a infecções oportunistas.⁵⁹ Dentre os protozoários, mais relatados nos estudos incluem-se *Cryptosporidium* spp., *Blastocystis* spp., *Isoospora belli*, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica/E. dispar*.⁵⁹⁻⁶² Entretanto, o fato do maior número de artigos encontrados para esta revisão abordar *B. coli* em pacientes com HIV, pode indicá-lo também como um protozoário intestinal oportunista importante a ser considerado nesta população.

Dois dos trabalhos relacionando a balantidíase e a presença de câncer, apresentam a infecção com envolvimento pulmonar, ambos ocorrendo na Grécia. Anargyrou *et al* (2003)²¹ relata a infecção por *B. coli* em uma paciente com leucemia linfocítica crônica (LLC-B). A LLC é uma neoplasia caracterizada pelo acúmulo anormal, no caso da paciente em questão, de linfócitos do tipo B, no sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides.⁶³⁻⁶⁵ A paciente encontrava-se no estágio Rai 0, que indica estágio precoce da doença, mas apresentava linfadenopatia cervical, axial e inguinal, ou seja, aumento de linfonodos, e portanto, encontrava-se imunocomprometida, devido também ao uso de corticosteroides a longo prazo e tratamento de quimioterapia, que prejudica a função linfocitária.²¹

Vasilakopoulou *et al* (2003)²⁵ retrata o caso fatal de uma paciente com câncer anal, além de outras comorbidades associadas, como DM e hipertensão arterial, apresentando comprometimento do sistema imunológico devido a sessões de quimioterapia e radioterapia, que provavelmente foi a causa do exacerbamento da balantidíase pulmonar e consequente óbito. O trabalho de Pamo *et al* (2013)³⁹ relata quatro casos de pacientes infectados por *B. coli* envolvendo o intestino, atendidos em hospitais de Lima, no Peru. Dentre esses, um paciente apresentava câncer gástrico e outro foi diagnosticado com carcinoma retal.

Os tratamentos quimioterápicos e radioterápicos podem causar uma série de complicações clínicas ao paciente, dentre elas a imunossupressão é recorrente e interfere em mecanismos efetivos da resposta imune, como linfócitos T e B, células NK, CD e macrófagos. Além disso, provoca supressão da medula óssea, responsável por recompor células do sangue, dentre elas, componentes do sistema imunológico, que pode gerar comprometimento no combate a infecções, principalmente por agentes oportunistas.⁶⁶⁻⁶⁸ As estimativas indicam que os cânceres do tipo colorretal são um dos mais agressivos e frequentes e um dos responsáveis pela alta mortalidade, juntamente com o câncer de estômago.^{69,70} Pelo fato de estarem em estado de imunocomprometimento devido a neoplasia, é descrito que pacientes com câncer possuem altas chances de adquirir infecções por parasitos, incluindo protozoários intestinais comensais e oportunistas.⁷¹⁻⁷³

Os relatos de caso de pacientes com linfoma não-Hodgkin, na Turquia e Itália, infectados pelo *B. coli*, tiveram acometimento intestinal e urinário, respectivamente.^{31,35} Esse tipo de linfoma é uma

forma de câncer com origem no sistema linfático, classificados quanto ao tipo de célula afetada, ou seja, pode ser de linfócitos T ou B, sendo o segundo responsável pela maioria.⁷⁴

Dentre os relatos que incluem o DM, três descrevem infecção por *B. coli* resultando em envolvimento pulmonar. Os trabalhos de Trejo *et al* (2014)⁴² e Bratta *et al* (2018)⁴⁷ retratam o diagnóstico de pneumonia ocasionada por *B. coli*, em pacientes com histórico de DM, além de hipertensão arterial. No primeiro caso, a DM do paciente encontrava-se mal controlada. Sharma *et al* (2003)²⁸ também relata o caso de um agricultor com histórico de DM insulino-dependente que obteve infecção pulmonar necrosante provocada pelo protozoário. Outros dois casos envolvendo DM, relatam o caso de balantidíase intestinal e urinária, em Bangladesh e no Irã, respectivamente.^{32,44}

O DM faz parte do grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), e é subdividido em DM tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2), no qual, as duas formas resultam em perda progressiva de massa e/ou função das células β pancreáticas e manifestam a hiperglicemia, que confere prejuízos ao organismo.^{75,76} O DM1 é caracterizado como uma doença autoimune, no qual, o sistema imunológico ataca e destrói as células β pancreáticas, envolvendo fatores ambientais ainda não totalmente esclarecidos ou genéticos, geralmente associados a polimorfismos nas moléculas do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) no Complexo Principal de Histocompatibilidade, (MHC). Estudos indicam o envolvimento de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, com liberação de quimiocinas e citocinas, macrófagos e autoanticorpos específicos produzidos pelas células plasmáticas no processo de autoimunidade no DM1 as β pancreáticas. No DM2 há prejuízo na secreção de insulina pelas células β pancreáticas, associado com a resistência à insulina, no qual, pode envolver o estilo de vida de cada indivíduo no desenvolvimento da doença.⁷⁵⁻⁷⁷

Além dos efeitos gerados pela autoimunidade, há consequências na disfunção imunológica do DM por ser considerada uma doença crônica. Foi indicado que a hiperglicemia gerada promove um aumento na virulência de alguns patógenos, e conseqüentemente, aumentam também as infecções em indivíduos com DM.⁷⁸ Foram relatadas hipóteses de que há diminuição, em pacientes com DM, na concentração de componentes do sistema complemento, como a molécula C4, distúrbios na secreção de citocinas e quimiocinas, e função fagocítica de células polimorfonucleares diminuída.^{78,79}

O alcoolismo geralmente é mencionado como fator que favorece a infecção por *B. coli*. Ferry *et al* (2004)³⁰ relatam peritonite por *B. coli* na França, associada a alcoolismo do paciente, hipertensão e asma moderada. Os outros três ocorreram na Índia. Dhawan *et al* (2013)³⁸ descreve um raro caso, em que *B. coli* foi responsável por uma osteomielite de nível cervical em paciente alcoólatra e com estado nutricional comprometido. Este é supostamente o primeiro caso de balantidíase envolvendo osso e com formação de abscesso vertebral. O trabalho de Kumar *et al* (2016)¹⁸ indica associação do

alcooolismo crônico com a infecção intestinal por *B. coli*, e estado de imunocomprometimento do paciente devido a terapia antituberculose empregada há seis meses, que podem ter contribuído para o estabelecimento do ciliado. O relato de Kapur *et al* (2016)²⁴ retrata um caso de abscesso hepático em paciente, provavelmente associado também ao consumo de álcool. Os efeitos do álcool no organismo já são estudados há algum tempo, e as alterações na função imunológica devido a ingestão frequente, pois as implicações negativas dependem da intensidade, duração do consumo e o tipo de bebida.^{80,81}

Dentre essas alterações, os mecanismos que afetam a imunidade podem incluir prejuízo na capacidade dos leucócitos em migrar para os locais de lesão e infecção, interferência na função de linfócitos T e B e redução na proliferação dos mesmos, células NK e monócitos/macrófagos, além de afetar o equilíbrio e produção de citocinas e anticorpos.^{81,82} Em estudos de citocinas com pessoas alcoólatras, foi observado um perfil de resposta inflamatória, com concentrações séricas principalmente de TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12 e IL-13.^{83,84} O desequilíbrio da microbiota intestinal também foi sugerida pelo consumo de álcool, que induz maior permeabilidade do epitélio, e portanto, facilita a invasão tecidual por patógenos.^{85,86} Neste sentido, o alto consumo de álcool é considerado um imunomodulador importante e responsável por um certo grau de imunossupressão, pois também aumenta a incidência de infecções e uma resposta inadequada contra agentes invasores.^{80,81}

Pinheiro *et al* (1991)²⁶ e Kaur *et al* (2016)⁴⁶ descrevem relatos fatais de balantidíase associada a DPOC. O primeiro de comprometimento intestinal, agravada devido ao crítico estado de nutrição do paciente. O segundo com envolvimento urinário do paciente que fazia uso de corticoides durante muito tempo. A DPOC apresenta várias manifestações pulmonares, sendo caracterizada por limitação progressiva do fluxo de ar, associada a inflamação crônica das vias aéreas e/ou alvéolos pulmonares devido a partículas ou gases nocivos, que provoca estreitamento das vias aéreas, destruição do parênquima pulmonar e diminui a complacência pulmonar.⁸⁷⁻⁸⁹

Considera-se o tabagismo como uma das principais causas no desenvolvimento da DPOC. A exposição a fumaça do cigarro influencia na infiltração por células inflamatórias no nível das vias aéreas, onde ocorre a destruição de células epiteliais locais. Essa destruição provoca liberação de moléculas intracelulares que são reconhecidas por receptores Toll-like 2 e 4, e citocinas como TNF- α e IL-8 são liberadas, sendo recrutadas para o local CD, macrófagos e neutrófilos, constituindo a resposta imune inata.^{88,90} Linfócitos B e T CD4⁺ e CD8⁺ são ativados via apresentação de autoantígenos liberados, mediando a resposta adaptativa. Há indícios de uma regulação imunológica prejudicada na DPOC, devido à redução na população de células T reguladoras (Tregs) e aumento de T-helper-17 (Th17) pró-inflamatória nos pulmões desses pacientes. No entanto, são controversos os achados de alguns estudos comparando a resposta imunológica pulmonar e sistêmica na DPOC,

mas acredita-se que há uma pequena relação de alterações imunológicas pulmonar e no sangue.^{88,90,91}

Por ser uma doença heterogênea, a DPOC pode se manifestar de maneiras e intensidades diferentes. Nos casos de exacerbações da doença, o tratamento anti-inflamatório é feito por meio do uso de corticosteroides inalados ou sistêmicos, dependendo da gravidade. As causas do agravamento geralmente estão associadas a infecções bacterianas ou virais, e até mesmo a uma pequena porcentagem de infecções não pulmonares, que podem ser causadas por outros agentes oportunistas que estabelecem a infecção mais facilmente devido ao imunocomprometimento gerado pela DPOC.^{87,90}

Ambos os trabalhos que registram casos de balantídiase em pacientes com insuficiência renal aguda e crônica ocorreram na Índia.^{23,40} A insuficiência renal pode acontecer de forma aguda com redução funcional do rim em horas ou dias, referindo-se a diminuição no ritmo de filtração glomerular e/ou do volume urinário e alterações eletrolíticas, ou de forma crônica como uma anormalidade na estrutura e/ou função do rim em período prolongado de meses a anos.⁹²⁻⁹⁴

Devido a incapacidade funcional do sistema urinário, a insuficiência renal é acompanhada de uremia, ou seja, a presença elevada de ureia no sangue que provoca alterações negativas na função imune desses pacientes, até mesmo pelo fato de que os rins tem papel fundamental na homeostase do sistema imunológico, removendo citocinas e toxinas do corpo. A retenção dessas substâncias que não são eliminadas corretamente, ativa células da imunidade inata e aumenta ainda mais a produção de outras citocinas. Além disso, há diminuição de linfócitos e células NK, e alterações funcionais de fagocitose e na contagem de neutrófilos, macrófagos e CD circulantes, tornando o paciente funcionalmente imunocomprometido e em risco de adquirir infecções por diferentes microrganismos, incluindo infecções do trato urinário.^{78,95,96} Evidências de estudos também apontam a disfunção da barreira intestinal na presença de uremia, resultando na ruptura da junção epitelial, alteração na permeabilidade e composição da microbiota.^{95,97}

Foram encontrados três relatos de balantídiase em pacientes com doença autoimune, condição em que o sistema imunológico perde a autotolerância e os tecidos e órgãos do corpo se tornam alvo dos autoanticorpos produzidos. Os medicamentos imunossupressores se tornaram o tratamento padrão e são destinados para conter a inflamação resultante nas doenças autoimunes. Porém, pacientes fazendo uso deste tipo de terapia geralmente requerem doses mais altas desses medicamentos ao longo do tempo, aumentando a toxicidade e imunossupressão provida pelo seu uso.⁹⁸

Descobertas de estudos apontam, por exemplo, que os corticosteroides inibem a secreção do fator de crescimento de linfócitos T, interferem na codificação e produção de várias citocinas, como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α e IFN- γ , ou seja, gerando uma desregulação na função imunológica.⁹⁹ Estudos também indicam a associação entre doenças autoimunes na

geração de disbiose intestinal, havendo diminuição de espécies intestinais comensais e aumento na proliferação de espécies patogênicas, resultando em alterações na estrutura da mucosa e perda do equilíbrio imunológico.^{98,100}

Liyanage *et al* (2011)³⁶ descrevem o caso de uma paciente portadora de pênfigo vulgar, e também diabética, com balantidíase intestinal. O pênfigo vulgar é um distúrbio bolhoso na pele e superfícies mucosas de característica autoimune. O alvo dos autoanticorpos circulantes são principalmente os queratinócitos e as proteínas desmogleína 1 e 3, constituinte dos desmossomos, estruturas de adesão epitelial.^{101,102} Indivíduos com pênfigo são conhecidos por serem suscetíveis a infecções devido a própria doença e uso de imunossupressores a longo prazo para o tratamento, embora infecções bacterianas sejam comuns, outras infecções graves podem ocorrer devido a microrganismos incomuns.³⁶

Na patogênese do pênfigo, células NK da camada dérmica estimulam as células T CD4⁺ a secretar citocinas pró-inflamatórias IL-8, IL-6 e IFN- γ . O aumento na secreção de IL-17 e IL-23 também foi documentado com diminuição de células Treg, indicando a influência de respostas do tipo Th1 e Th17 na doença e resposta imune desequilibrada.¹⁰³

Outra associação entre a infecção por *B. coli* e doença autoimune da pele é relatada no trabalho de Tanja *et al* (2018)⁴⁸. O relato é um caso de balantidíase urinária em uma paciente da Eslovênia, apresentando psoríase, além de outras comorbidades, como hipertensão, dislipidemia, doença hepática gordurosa, gastrite crônica, diabetes mellitus tipo II, carcinoma da mama esquerda, incontinência urinária e artrite gotosa. Segundo os autores, o fato da paciente apresentar tantas comorbidades, é provável que todas ou grande parte delas possam ter influenciado de alguma forma e desencadeado mais facilmente a infecção pelo protozoário.

A psoríase hoje é definida como uma doença imunomediada com característica autoimune. A proliferação excessiva e diferenciação anormal de queratinócitos resulta em placas escamosas eritematosas pelo corpo, mediada amplamente por células T e ativação de células da imunidade inata, como macrófagos e neutrófilos, resultando em inflamação nas camadas epidérmicas. A situação pode se agravar no tratamento da doença com uso de medicamentos imunossupressores, que leva a supressão de linfócitos T.^{103,104}

Outro achado de *B. coli* em urina é relatado por Martviset *et al* (2020)⁵⁰ como o primeiro caso ocorrendo em paciente com LES e nefrite lúpica, na Tailândia. O LES é uma doença autoimune heterogênea, que se apresenta com uma reação inflamatória descontrolada e pode atingir vários órgãos, causando erupções na pele, incluindo erupção malar em forma de borboleta, úlceras orais, anemia hemolítica e nefrite.^{105,106}

No LES, uma instabilidade de células e sinais imunes ocorre, e o equilíbrio entre tolerância e autoimunidade é perdido. Acredita-se que exista uma associação no desenvolvimento do LES a

defeitos na remoção de fragmentos celulares apoptóticos por células fagocíticas, sendo reconhecidos como potenciais imunogênicos.¹⁰⁷ As células apresentadoras de antígenos (APCs) apresentam autoantígenos reconhecidos aos linfócitos T, levando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-17, IL-18 e TNF- α . As células plasmáticas produzem autoanticorpos que formam complexos imunes e danificam os tecidos quando se depositam. Também é indicado o papel do IFN- α no desenvolvimento e patogênese do LES, por exemplo, provavelmente influenciando na supressão de Tregs.^{108,109}

Infecções são geralmente relatadas em pacientes com LES, devido ao estado de imunossupressão gerado pela própria doença ou pelos medicamentos supressores utilizados, com riscos maiores de manifestações graves e fulminantes.¹¹⁰ No relato em questão, os autores suspeitam que a invasão do trato urinário ocorreu devido a LES e se agravou após a prescrição de terapia com esteroide.

Apesar do intestino grosso ser o sítio mais comum de infecção por *B. coli*, em certas condições, locais extra intestinais podem abrigar o protozoário, como foi demonstrado na revisão. *B. coli* não é conhecido por produzir toxinas, mas sua capacidade de provocar úlceras na mucosa do intestino é atribuída a enzima hialuronidase.¹³ Embora não haja estudos demonstrando os mecanismos de disseminação extra intestinal, provavelmente elas ocorrem secundariamente a balantidíase colônica.²⁸ Foi sugerido que o protozoário pode se disseminar para os pulmões através da via hematológica, vasos linfáticos ou por uma abertura no diafragma, e nas infecções geniturinárias acredita-se que ocorra por disseminação direta da área anal ou por fistula retovaginal causada por *B. coli*.^{21,25,44} Com relação ao modo de transmissão, apesar do contato direto com suínos seja considerado, a maioria dos relatos indica a ingestão de água ou alimentos contaminados como possível mecanismo de infecção.

Poucos estudos foram publicados na tentativa de demonstrar os mecanismos da resposta imune a *B. coli*, e, portanto, algumas descobertas a seu respeito ainda precisam ser feitas. A maioria dos trabalhos inclui relatos de caso, e não elucidam necessariamente a patogênese da doença e os aspectos imunológicos envolvidos, confirmando a necessidade de esforços para elucidá-los.¹¹¹⁻¹¹³

CONCLUSÃO

A infecção pelo protozoário *B. coli*, apesar de não ser comum, demonstra sua importância clínica em certas condições do hospedeiro, que pode desenvolver grau de patogenicidade para os humanos e provocar colite grave fulminante ou se disseminar para locais extra intestinais. Além das doenças que envolvem depreciação do sistema imunológico, as doenças crônicas, autoimunes e outras comorbidades também debilitam a defesa do organismo em virtude da inflamação sistêmica gerada e desequilíbrio nos mecanismos inatos e adaptativos da resposta imune, incluindo quantidade de populações dos linfócitos T e perfis desregulados de citocinas. Estas circunstâncias podem

favorecer a entrada do protozoário, apesar da infecção por *B. coli* não se restringir somente a indivíduos nestas condições. Portanto, espera-se que essa revisão esclareça alguns possíveis mecanismos da balantidíase e sua relação com o sistema imunológico e contribua para o desenvolvimento de futuras investigações, que são necessárias devido à escassez de estudos existentes na literatura abordando esta relação.

REFERÊNCIAS

1. Zaman V. *Balantidium coli*. In: Kreier JP (ed.). Parasitic protozoa. Vol 2. New York: Academic Press, 1978. 633-653.
2. Nakauchi K. The prevalence of *Balantidium coli* infection in fifty-six mammalian species. J Vet Med Sci. 1999; 61(1): 63-65.
3. Lynn DH. Intramacronucleata: Litostomatea – Simple Ciliates but Highly Derived. In: Lynn DH. The ciliated protozoa. 3ª ed. New York: Springer; 2010. 187–208.
4. Fletcher SM, Stark D, Harkness J, Ellis J. Enteric protozoa in the developed world: a public health perspective. Clin. Microbiol Rev. 2012; 25(3): 420-449.
5. Ahmed A, Ijaz M, Ayyub RM, Ghaffar A, Ghauri HN, Aziz MU, et al. *Balantidium coli* in domestic animals: An emerging protozoan pathogen of zoonotic significance. Acta Trop. 2019; 203: 1-44.
6. Bianchi MV, Mello LS, Wentz MF, Panziera W, Soares JF, Sonne L, et al. Fatal parasite-induced enteritis and typhlocolitis in horses in Southern Brazil. Braz J Vet Parasitol. 2019; 28(3): 443-450.
7. Zhao W, Li M, Xiong F, Zhang D, Wu S, Zou H, et al. Identification of Intracellular Bacteria in the Ciliate *Balantidium ctenopharyngodoni* (Ciliophora, Litostomatea). J Euk Microbiol. 2020; 67(4): 417-426.
8. Hernández F, Argüelo AP, Rivera P, Jiménez. *Balantidium coli* (Vestibuliferida: Balantidiidae): The persistence of an old problem. Rev Biol Trop. 1993; 41(1): 149-151.
9. Pomajbíková K, Oborník M, Horák A, Petrželková K, Grim JN, Levecke B, et al. Novos insights sobre a diversidade genética de *Balantidium* e de ciliados formadores de cistos semelhantes a *Balantidium*. PLoS Negl Trop Dis. 2013; 7(3): 1-11.
10. Solaymani-Mohammadi S, Rezaian M, Anwar MA, et al. Human balantidiasis in Iran: an unresolved enigma?. Trends Parasitol. 2005; 21(4): 160-161.
11. Ponce-Gordo F, Fonseca-Salamanca F, Martínez-Díaz RA. Genetic Heterogeneity in Internal Transcribed Spacer Genes of *Balantidium coli* (Litostomatea, Ciliophora). Protist. 2011; 162(5): 774-794.
12. Farthing MJG, Kelly P. Protozoal gastrointestinal infections. Medicine. 2005; 33(4): 81-83.
13. Schuster FL, Ramirez-Avila L. Current World Status of *Balantidium coli*. Clin Microbiol Rev. 2008; 21(4): 626-638.

14. Nilles-Bije L, Rivera WL. Ultrastructural and molecular characterization of *Balantidium coli* isolated in the Philippines. *Parasitol Res.* 2010; 106(2): 387-394.
15. Schuster FL, Visvesvara GS. Amebae and ciliated protozoa as causal agents of waterborne zoonotic disease. *Vet Parasitol.* 2004; 126: 91-120.
16. Hechenbleikner EM, McQuade JA. Parasitic Colits. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015; 28(2): 79-86.
17. Parija SC, Giri S. Emerging protozoal pathogens in India: How prepared are we to face the threat?. *Trop Parasitol.* 2012; 2(1): 13-19.
18. Kumar M, Rajkumari N, Mandal J, Parija SC. A case report of an uncommon parasitic infection of human balantidiasis. *Trop Parasitol.* 2016; 6(1): 82-84.
19. Hinojosa PG, Espinoza-Ríos J, Ronquillo AC, Valdivia JLP, Dueñas YS, Morales WZ. Balantidiasis colónica: reporte de un caso fatal y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Perú.* 2019; 39(3): 284-287.
20. Dodd LG. *Balantidium coli* infestation as a cause of acute appendicitis. *J Infect Dis.* 1991; 163(6): 1392.
21. Anargyrou K, Petrikkos GL, Suller MTE, Skiada A, Siakantaris MP, Osuntoyinbo RT, et al. Pulmonary *Balantidium coli* infection in a leukemic patient. *Am J Hematol.* 2003; 73(3): 180-183.
22. Carmeño JR, Cuesta IH, Uzcátegui O, Páez J, Rivera M, Baliachi N. *Balantidium coli* in an HIV-infected patient with chronic diarrhea. *AIDS.* 2003; 17(6): 941-942.
23. Karuna T, Khadanga S. A rare case of urinary balantidiasis in an elderly renal failure patient. *Trop Parasitol.* 2014; 4(1): 47-49.
24. Kapur P, Das AK, Kapur PR, Dudeja M. *Balantidium coli* liver abscess: first case report from India. *J Parasit Dis.* 2016; 40(1): 138-140.
25. Vasilakopoulou A, Dimarongona K, Samakovli A, Papadimitris K, Avlami A. *Balantidium coli* Pneumonia in an Immunocompromised Patient. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35(2): 144-146.
26. Pinheiro MC, Lima MA. Caso fatal de balantidíase intestinal. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1991; 24(3): 173-176.
27. Clyti E, Aznar C, Couppie P, Guedj M, Carme B, Pradinaud R. A case of coinfection by *Balantidium coli* and HIV in French Guiana. *Bull Soc Pathol Exot.* 1998; 91(4): 309-311.
28. Sharma S, Harding G. Necrotizing lung infection caused by the protozoan *Balantidium coli*. *Can J Infect Dis.* 2003; 14(3): 163-166.
29. Arcoverde C, Magalhães V, Lima RA, Miranda C, Guedes I, Pascoal M, et al. Enteroparasitoses em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE. *RBAC.* 2004; 36(1): 13-17.
30. Ferry T, Bouhour D, Monbrison F, Laurent F, Dumouchel-Champagne H, Picot S, et al. Severe peritonitis due to *Balantidium coli* acquired in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 393-395.

31. Yazar S, Altuntas F, Sahin I, Atambay M. Dysentery caused by *Balantidium coli* in a patient with non-Hodgkin's lymphoma from Turkey. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(3): 458-459.
32. Cristescu B, Reka S. *Balantidium coli* and *Trichuris trichiura* Co-Infection Presented with Lower Gastrointestinal Bleeding – A Case Report. *American J Gastroenterol*. 2007; 102: 421.
33. Udeh EO, Goselle ON, D-Popova DD, Abelau M, Popov TV, Jean N, et al. The prevalence of intestinal protozoans in HIV/Aids patients in Abuja, Nigeria. *Sci World J*. 2008; 3(3): 1-4.
34. Basavaraj, Sreekantha, Shepur TA, Shashidhar VN, Avinash SS. Intestinal Parasitic Infestations In Hiv Seropositive Children. *Int J Pharm Bio Sci*. 2012; 3(2): 293-299.
35. Maino A, Garigali G, Grande R, Messa P, Fogazzi G. Urinary balantidiasis: diagnosis at a glance by urine sediment examination. *J Nephrol*. 2010; 23(6): 732-737.
36. Liyanage P, Sirimanna GMP, Samarasingha S, Silva RD. Co-infection of *Strongyloides stercoralis* and *Balantidium coli* in a patient with pemphigus vulgaris. *Sri Lanka J Dermatol*. 2011; 15: 49-50.
37. Figueiredo SM, Filippis T, Santos UMP, Caixeta SS, Rocha JFS, Guimarães MMM. Report on a balantidiasis case in a person living with HIV/Aids (PLWHA). *Rev Patol Trop*. 2012; 41(4): 505-509.
38. Dhawan S, Jain D, Mehta VS. *Balantidium coli*: an unrecognized cause of vertebral osteomyelitis and myelopathy. *J Neurosurg Spine*. 2013; 18: 310-313.
39. Pamo O, Marcos F, Ruiz J. Balantidiasis: reporte de cuatro casos y revisión de la casuística de los hospitales de Lima. *Rev Med Herediana*. 2013; 2(4): 1-5.
40. Khanduri A, Chauhan S, Chandola I, Mahawal BS, Kataria VK. Balantidiasis: A Rare Accidental Finding in the Urine of A Patient with Acute Renal Failure. *J Clin Diag Res*. 2014; 8(5): 3-4.
41. Oteng-Seifah, EE. The prevalence of intestinal parasitic infection and their association with the T-cell CD4+ counts of HIV/Aids infected patients in Kumasi. 2015. 70 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade de Ciências e Tecnologia Kwame Nkrumah, Kumasi.
42. Trejo M, Gullo H, Marzo DD, Mastrolillo A, Sarabia E, Nigreli C, et al. Neumonía por un agente infrecuente en un varón de 65 años. *Rev Tórax*. 2014; 26(15): 49-51.
43. Eriso F. Screening for Opportunistic Intestinal Parasites in HIV/AIDS Patients, Attending the Services of Medical Care in Three Different Hospitals, Southern. *Afro-Egy J Infect Endemic Dis*. 2015; 5(1): 15-23.
44. Soleimanpour S, Babaei A, Roudi AM, Raeisalsadati SS. Urinary infection due to *Balantioides coli*: a rare accidental zoonotic disease in an addicted and diabetic young female in Iran. *JMM Case Rep*. 2015; 3(1): 1-4.
45. Ikpeama OJ, Ochayi AS, Houmsou RS. Intestinal Parasites among HIV/AIDS Patients on ART Attending Specialist Hospital, Sokoto State, Nigeria. *Sokoto J Med Lab Sci*. 2016; 1(1): 117-126.

46. Kaur S, Gupta A. Urinary balantidiasis: A rare incidental finding in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cytol.* 2016; 33(3): 169-171.
47. Bratta D, Quintero B. Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Balantidium coli* en un paciente con diabetes mellitus insulino dependiente: Reporte de caso. *Rev MedULA.* 2018; 27(2): 1-5.
48. Tanja PZ, Yu WK, Natasa KK. Urinary Balantidiasis: A Rare Incidental Finding in a Patient with Psoriasis. *J Antimicrobial Agen.* 2018; 4(3): 1-2.
49. Udeh EO, Obiezue RNN, Okafor FC, Ikele CB, Okoye IC, Otuu CA. Gastrointestinal Parasitic Infections and Immunological Status of HIV/AIDS Coinfected Individuals in Nigeria. *Ann Glob Health.* 2019; 85(1): 1-7.
50. Martviset P, Sirisabhabhorn K, Pumpa S, Rhongbutstri P, Taylor A, Taylor WRJ. Urinary balantidiasis in a patient with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. *J Med Case Rep.* 2020; 14(63): 1-5.
51. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoì B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità.* 2010; (46)1: 5-14.
52. Lazzarotto AR, Deresz LF, Sprinz E. HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. *Rev Bras Med Esporte.* 2010; 16(2): 149-154.
53. Kahn JO, Walker BD. Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *N Engl J Med.* 1998; 339(1): 33-39.
54. Cerveja BZ, Tucuzo RM, Madureira AC, Nhacupe N, Langa IA, Buene T, et al. Prevalence of Intestinal Parasites Among HIV Infected and HIV Uninfected Patients Treated at the 1° De Maio Health Centre in Maputo, Mozambique. *EC Microbiol.* 2017; 9(6): 231-240.
55. Janssen S, Hermans S, Knap M, Moekotte A, Rossatanga EG, Adegnika AA, et al. Impact of Anti-Retroviral Treatment and Cotrimoxazole Prophylaxis on Helminth Infections in HIV-Infected Patients in Lambaréné, Gabon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(5): 1-13.
56. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28(3): 371-402.
57. Souza HC, Mota MR, Alves AR, Lima FD, Chaves SN, Dantas RA, et al. Análise da adesão ao tratamento com antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS. *Rev Bras Enferm.* 2019; 72(5): 1361-1369.
58. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CAMAJ.* 2004; 170(2): 229-238.
59. Adamu H, Wegayehu T, Petros B. High Prevalence of Diarrhoeogenic Intestinal Parasite Infections among Non-ART HIV Patients in Fitcha Hospital, Ethiopia. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): e 72634.
60. Bachur TPR, Vale JM, Coêlho ICB, Queiroz TRBS, Chaves CS. Enteric Parasitic Infections in HIV/AIDS Patients Before and After the Highly Active Antiretroviral Therapy. *Braz J Infect Dis.* 2008; 12(2): 115-122.

61. Nissapatorn V, Sawangjaroen N. Parasitic infections in HIV infected individuals: Diagnostic & therapeutic challenges. *Indian J Med Res.* 2011; 134(6): 878-897.
62. Taye B, Desta K, Ejigu S, Dori GU. The magnitude and risk factors of intestinal parasitic infection in relation to Human Immunodeficiency Virus infection and immune status, at ALERT Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Parasitol Int.* 2014; 63(3): 550-556.
63. Gonçalves RP, Maia DP, Custódio RKA, Machado RPG, Duarte FB, Silva LB. Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009; 31(4): 228-234.
64. Andrade V, Sawada No, Barichello E. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. *Rev Esc Enferm USP.* 2013; 47(2): 355-361.
65. Marrero YT, Suárez VM, Ballester AS, Domínguez GD. Leucemia linfóide crônica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2019; 35(1): e927.
66. Sawada NO, Nicolussi AC, Okino L, Cardozo FMC, Zago MMF. Quality of life evaluation in cancer patients to submitted to chemotherapy. *Rev Esc Enferm USP.* 2009; 43(3): 578-584.
67. Silva LP, Silva RMG, Fernandes NA, Oliveira JAA. Parasitos e comensais intestinais em pacientes neoplásicos submetidos à quimioterapia. *Biosci J.* 2011; 27(1): 170-177.
68. Carvalho HA, Villar RC. Radiotherapy and immune response: the systemic effects of a local treatment. *Clinics.* 2018; 73(1): e557s.
69. Toychiev A, Abdujapparov S, Imamov A, Navruzov B, Davis N, Badalova N, et al. Intestinal helminths and protozoan infections in patients with colorectal cancer: prevalence and possible association with cancer pathogenesis. *Parasitol Res.* 2018; 117(12): 3715-3723.
70. World Health Organization. Who Report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. World Health Organization. 2020; 1-159.
71. Jeske S, Bianchi TF, Moura MQ, Baccega B, Pinto NB, Berne MEA, et al. Intestinal parasites in cancer patients in the South of Brazil. *Braz J Biol.* 2017; 78(3): 574-578.
72. Esteghamati A, Khanaliha K, Bokharaei-Salim F, Sayyahfar S, Ghaderipour M. Prevalence of Intestinal Parasitic Infection in Cancer, Organ Transplant and Primary Immunodeficiency Patients in Tehran, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20(2): 495-501.
73. Mahmoudi MR, Hasani H, Tsiami A, Ashrafi K, Johnson P, Sharifdini M, et al. Intestinal protozoan and helminthic infections among hemodialysis and cancer patients. *Parasitol Res.* 2020; 119(9): 3053-3059.
74. Rogers BB. Overview of Non-hodgkin's Lymphoma. *Sem Oncol Nur.* 2006; 22(2): 67-72.
75. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diab Care.* 2020; 43(1): 14-31.
76. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β - cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Endocrinol.* 2020; 16(2): 349-362.

77. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol.* 2019; 15(11): 635-650.
78. Chovancová Z. Sekundární imunodeficiencie jako následek chronických onemocnění. *Vnitř Lék.* 2019; 64(2): 117-124.
79. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999; 26(3): 259-265.
80. Díaz LE, Montero A, González-Gross M, Vallejo AI, Romeo J, Marcos A. Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *European J Clin Nut.* 2002; 56(2): 50-53.
81. Romeo J, Wämberg J, Marcos A. Dietary strategies to prevent and mitigate inflammatory diseases Drinking pattern and socio-cultural aspects on immune response: an overview. *Pro Nut Soc.* 2010; 69: 341-346.
82. Sureshchandr S, Raus A, Jankeel A, Ligh JK, Walter NR, Newman N, et al. Dose-dependent effects of chronic alcohol drinking on peripheral immune responses. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1-13.
83. González-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Pérez LF, Vidal C, Lojo S, Barrio E. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *CYTOKINE.* 2000; 12(9): 1437-1440.
84. Daniluk J, Szuster-Ciesielska A, Drabko J, Kandefers-Szerszen M. Serum cytokine levels in alcohol-related liver cirrhosis. *Alcohol.* 2001; 23(1): 29-34.
85. Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Prac Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17(4): 575-592.
86. Qamar N, Castano D, Patt C, Chu T, Cottrell J, Chang SL. Meta-analysis of alcohol induced gut dysbiosis and the resulting behavioral impact. *Behav Bra Res.* 2019; 376: 1-8.
87. Hattab Y, Alhassan S, Balaan M, Lega M, Singh AC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Crit Care Nurs Q.* 2016; 39(2): 124-130.
88. Rabe Kf, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2017; 389: 1931-1940.
89. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020 report). GOLD. 2020.
90. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012; 379: 1341-1351.
91. Cruz T, López-Giraldo A, Noell G, Casas-Recasens, Garcia T, Molins L, et al. Multi-level immune response network in mild-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Res.* 2019; 20(1): 1-9.
92. Weisbord SD, Palevsky PM. Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit. *Sem Respir C Care Med.* 2006; 27(3): 262-273.
93. Yu L (coord). Diretrizes da AMB: Insuficiência Renal Aguda. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2007; 1-24.

94. Haller H, Strauer BE. Niereninsuffizienz. *Der Internist*. 2012; 53: 789-790.
95. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr*. 2012; 22(1): 149-156.
96. Tecklenborg J, Clayton D, Siebert S, Coley SM. The role of the immune system in kidney disease. *Clin Exper Immunol*. 2018; 192: 142-150.
97. Kurts C, Panzer U, Anders HC, Rees AJ. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat Ver Immunol*. 2013; 13(10): 738-753.
98. Proal AD, Marshall T. Re-framing the theory of autoimmunity in the era of the microbiome: persistent pathogens, autoantibodies, and molecular mimicry. *Discov Med*. 2018; 25 (140): 299-308.
99. Ashwell JD, Lu FWM, Vacchio MS. Glucocorticoids in t cell development and function. *Annu Rev Immunol*. 2000; 18: 309-345.
100. Saadat YR, Hejazian M, Bastami M, Khatibi SMH, Ardalan M, Vahed SZ. The role of microbiota in the pathogenesis of lupus: Dose it impact lupus nephritis?. *Pharmacol Res*. 2018; 139: 191-198.
101. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and Clinical Features of Pemphigus Vulgaris. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2012; 32: 233-243.
102. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Experim Dermatol*. 2019; 44: 740-746.
103. Das D, Akhtar S, Kurra S, Gupta S, Sharma A. Emerging role of immune cell network in autoimmune skin disorders: An update on pemphigus, vitiligo and psoriasis. *Cytok Growth Fact Ver*. 2019; 45: 35-44.
104. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020; 93(1): 97-100.
105. Hagberg N, Rönnblom L. Systemic Lupus Erythematosus – A Disease with A Dysregulated Type I Interferon System. *Scand J Immunol*. 2015; 82(3): 199-207.
106. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean J Intern Med*. 2017; 32: 429-438.
107. Shao WH, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(1): 202.
108. Niewold TB, Clark DN, Salloum R, Poole BD. Interferon Alpha in Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 1-8.
109. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014; 384(9957): 1878-1888.

110. Braz AS, Andrade CAF, Mota LMH, Lima CMBL. Recommendations from the Brazilian Society of Rheumatology on the diagnosis and treatment of intestinal parasitic infections in patients with autoimmune rheumatic disorders. *Rev Bras Reumatol.* 2015; 55(4): 368-380.
111. Zaman V. Studies on the immobilization reaction in the genus *Balantidium*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1964; 58: 255-259.
112. Karapetian AE, Isaakian ZS, Zavgorodniaia. Importance of cellular immunity factors in the pathogenesis of experimental balantidiasis. *Parazitologiya.* 1978; 12(4): 323-326.

FIGURAS E TABELAS

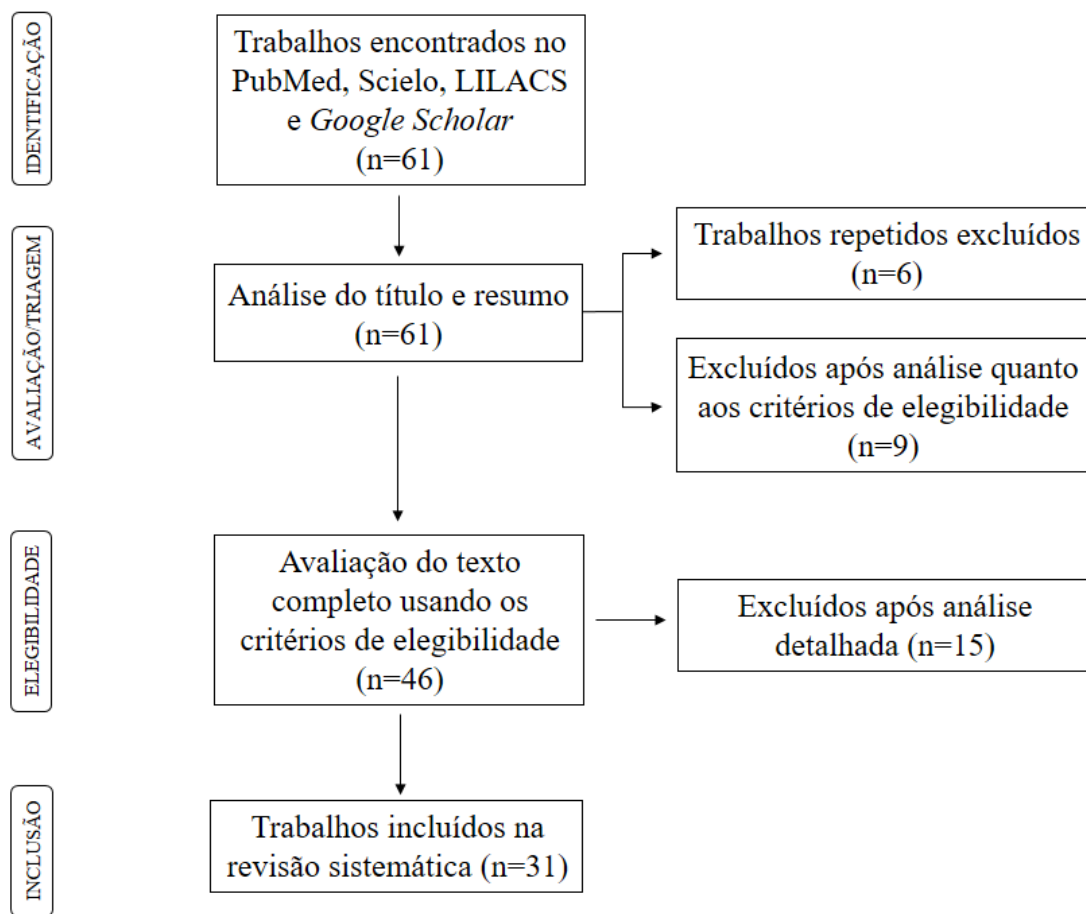


Figura 1. Fluxograma da seleção de trabalhos publicados entre 1990 e 2020 relacionando a infecção por *Balantidium coli* e comorbidades

Tabela 1. Dados dos estudos publicados e selecionados no período de 1990 e 2020, que abordaram a infecção por *Balantidium coli* e a associação com comorbidades

Autores	Ano	País	Tipo do estudo	Sítio de infecção	Comorbidade associada
Pinheiro MC, et al ²⁶	1991	Brasil	Relato de caso	Intestino	DPOC*
Clyti E, et al ²⁷	1998	Guiana Francesa	Relato de caso	Intestino	HIV
Anargyrou K, et al ²¹	2003	Grécia	Relato de caso	Pulmão	Leucemia linfocítica crônica
Cermeño JR, et al ²²	2003	Venezuela	Relato de caso	Intestino	HIV
Sharma S, et al ²⁸	2003	Canadá	Relato de caso	Pulmão	<i>Diabetes mellitus</i>
Vasilakopoulou A, et al ²⁵	2003	Grécia	Relato de caso	Pulmão	Câncer anal*
Arcoverde C, et al ²⁹	2004	Brasil	Observacional	Intestino	HIV
Ferry T, et al ³⁰	2004	França	Relato de caso	Peritônio	Alcoolismo*
Yazar S, et al ³¹	2004	Turquia	Relato de caso	Intestino	Linfoma não-Hodgkin
Cristescu B, et al ³²	2007	Bangladesh	Relato de caso	Intestino	<i>Diabetes mellitus</i>
Udeh EO, et al ³³	2008	Nigéria	Observacional	Intestino	HIV
Basavaraj, et al ³⁴	2010	Índia	Observacional	Intestino	HIV
Maino A, et al ³⁵	2010	Itália	Relato de caso	Trato urinário	Linfoma não-Hodgkin
Liyanage P., et al ³⁶	2011	Sri Lanka	Relato de caso	Intestino	Pênfigo vulgar
Figueiredo SM, et al ³⁷	2012	Brasil	Relato de caso	Intestino	HIV
Dhawan S, et al ³⁸	2013	Índia	Relato de caso	Coluna vertebral	Alcoolismo
Pamo O, et al ³⁹	2013	Peru	Relato de caso	Intestino	Câncer gástrico e retal
Karuna T, et al ²³	2014	Índia	Relato de caso	Trato urinário	Insuficiência renal crônica
Khanduri A, et al ⁴⁰	2014	Índia	Relato de caso	Trato urinário	Insuficiência renal aguda
Oteng-Seifah EE ⁴¹	2014	Gana	Dissertação	Intestino	HIV
Trejo M, et al ⁴²	2014	Argentina	Relato de caso	Pulmão	<i>Diabetes mellitus</i> *
Eriso F ⁴³	2015	Etiópia	Observacional	Intestino	HIV
Soleimanpour S, et al ⁴⁴	2015	Irã	Relato de caso	Trato urinário	<i>Diabetes mellitus</i>
Ikpeama OJ, et al ⁴⁵	2016	Nigéria	Observacional	Intestino	HIV
Kapur P, et al ²⁴	2016	Índia	Relato de caso	Fígado	Alcoolismo
Kaur S, et al ⁴⁶	2016	Índia	Relato de caso	Trato urinário	DPOC
Kumar M, et al ¹⁸	2016	Índia	Relato de caso	Intestino	Alcoolismo*
Bratta D, et al ⁴⁷	2018	Venezuela	Relato de caso	Pulmão	<i>Diabetes mellitus</i> *
Tanja PZ, et al ⁴⁸	2018	Eslovênia	Relato de caso	Trato urinário	Psoríase*
Udeh EO, et al ⁴⁹	2019	Nigéria	Observacional	Intestino	HIV
Martviset P, et al ⁵⁰	2020	Tailândia	Relato de caso	Trato urinário	LES

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; LES: Lúpus eritematoso sistêmico

*Outros fatores associados

6. NORMAS

O manuscrito poderá ser redigido em português, espanhol ou inglês de acordo com as instruções do *International Committes of Medical Journal Editors* (ICMJE) - Normas de Vancouver.

Serão aceitos arquivos em Microsoft Word ou OpenOffice; o manuscrito deverá ser formatado em fonte **Times New Roman 12**; **espaço de 1,5 entre as linhas**; **todas as margens da página de 2 cm**; sem tabulação no início de cada de cada parágrafo; páginas sem numeração; tabelas, gráficos e figuras inseridos no fim do artigo (após as referências) com as respectivas legendas.

Página título

A página título deverá conter o título do artigo na língua original e em inglês; e título resumido na língua original do artigo com até 50 caracteres com espaço.

Resumo e abstract

A segunda página deve conter o resumo em língua portuguesa, com no máximo 1800 caracteres com espaço. Em seguida ao resumo citar três a seis palavras chaves de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde publicados pela Biblioteca Virtual em Saúde (<http://decs.bvs.br>).

A terceira página deve conter o *abstract* em língua inglesa, que deverá ser a tradução fiel do texto em português, com o máximo de 1800 caracteres com espaço. Citando as *key words* de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde ou da *Medical Subject Headings* (*MeSH*) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Os resumos e *abstracts* para artigos originais devem ser estruturados contendo objetivo, método, resultados e conclusão. Para artigos de revisão, históricos, especiais e relato de caso o resumo deve sintetizar o conteúdo do artigo sem conter divisões.

Artigos internacionais escritos em inglês ou espanhol devem conter o resumo em português e o abstract em inglês.

Texto do artigo

Deverá ser iniciado a partir da quarta página. Os artigos originais devem conter obrigatoriamente Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências. Os relatos de caso devem conter Introdução, Relato do Caso, Discussão, Conclusão e Referências.

Os artigos de revisão, históricos e especiais devem conter ao final do texto uma conclusão ou justificativa da relevância do assunto no contexto atual.

Os artigos originais que envolvam seres humanos necessariamente devem conter nos Métodos o número do protocolo de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP).

Referências

As referências devem ser numeradas de forma consecutivas em algarismos arábicos sobrescritos por ordem de entrada no texto (sistema numérico). Conforme as Normas de Vancouver citar todos os autores das referências até o máximo de seis; ultrapassando este número acrescentar et al.

Alguns exemplos de citações que estão de acordo com as Normas de Vancouver (<http://www.icmje.org>):

Artigo em revista:

Autor(es). Título do Trabalho. Título abreviado do periódico. Ano; volume (número do fascículo):
Página inicial-final do artigo.

Dahlöf B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. Am J Card. 2010; 105(1): 3A-9A.

Bolland MJ, Wang TK, van Pelt NC, Horne AM, Mason BH, Ames RW, et al. Abdominal aortic calcification on vertebral morphometry images predicts incident myocardial infarction. J Bone Miner Res. 2010; 25(3): 505-12.

American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2009 Update. Circulation. 2009; 119(3): e21-e181.

Capítulo de livro:

Autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Autor(es). Título. Edição. Local de Publicação: editora; ano. Página inicial-final do capítulo.

Mitchell RN, Schoen FJ. Blood Vessels. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009.

Livro:

Autor(es). Título. Edição. Local de Publicação: editora; ano.

Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA. Tratado de Mastologia da SBM. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.

Material disponível na internet:

Autor(es) pessoa ou entidade. Título da matéria. [acesso em dd mmm aaaa]. Disponível em: endereço eletrônico

Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Manual de Normas de Vancouver: referências e citações. [acesso em 24 out 2011]. Disponível em: http://www.pucpr.br/biblioteca/sibi/manual_vancouver_12_05.pdf

Tabelas, gráficos e figuras

Devem ser numeradas em algarismos arábicos de forma independente na ordem que aparece no texto. As legendas devem permitir uma perfeita compressão, independe de explicação no texto.

Em gráficos e figuras o título e a legenda explicativa de forma breve e clara aparecem na parte inferior. As tabelas não podem possuir linhas verticais, com o título incluído na parte superior e a legenda explicativa quando necessária apresentada na parte inferior.

Abreviaturas e Nomenclatura

Abreviaturas devem ser utilizadas somente quando necessárias, sendo descritas por extenso na primeira menção e seguidas pela abreviatura entre parênteses.

As medidas de valores de mensuração, radiação e laboratorial devem ser baseadas nas Unidades do Sistema Internacional (<http://www.bipm.org>), disponível em língua portuguesa no INMETRO (<http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/Si.pdf>).

Em relação a medicamentos apenas o nome genérico deve ser citado nos artigos.