Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

O papel de monócitos e macrófagos na evolução clínica da doença de Chagas

The role of monocytes and macrophages in the clinical evolution of Chagas disease

El papel de los monócitos y macrófagos en la evolución clínica de la enfermedad de Chagas

Maria Helena Araújo dos Santos[1], Karolyna de Oliveira Ramos[1], Nicolly Magalhães de Oliveira[2], Ana Karine de Araújo Soares[3].

RESUMO

Objetivo: Analisar o papel dos monócitos e macrófagos na modulação da resposta imune e na determinação dos diferentes desfechos clínicos da Doença de Chagas (DC). **Revisão bibliográfica:** Monócitos e macrófagos são centrais na resposta imune ao *T. cruzi*, atuando tanto no controle inicial da parasitemia quanto na modulação da imunidade adaptativa. Alterações nas subpopulações monocitárias e na expressão de moléculas coestimulatórias podem estar relacionadas à evolução para formas sintomáticas. Nos tecidos, a plasticidade dos macrófagos, influenciada por citocinas, metabolismo, vias de sinalização e pelo microambiente, determina o equilíbrio entre perfis pró-inflamatórios e regulatórios. A predominância de estados M2-like e o remodelamento cardíaco favorecem a persistência do parasita e a inflamação crônica de baixa intensidade que caracteriza os quadros clínicos mais graves. **Considerações finais:** Monócitos e macrófagos moldam a evolução clínica da DC por meio de sua plasticidade funcional e de interações complexas com mecanismos imunológicos, metabólicos e teciduais. Embora não atuem isoladamente, sua contribuição é decisiva para o equilíbrio entre controle parasitário, inflamação crônica e desenvolvimento de cardiopatia. A compreensão integrada desses processos destaca esses fagócitos como potenciais biomarcadores e alvos para intervenções imunomodulatórias que considerem simultaneamente fatores parasitários, adaptativos e microambientais.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Resposta imune, Monócitos, Macrófagos, Imunopatogênese.

ABSTRACT

Objective: To analyze the role of monocytes and macrophages in modulating the immune response and determining the different clinical outcomes of Chagas disease (CD). **Literature review:** Monocytes and macrophages are central to the immune response to T. cruzi, acting both in the initial control of parasitemia and in the modulation of adaptive immunity. Changes in monocyte subpopulations and in the expression of costimulatory molecules may be related to the progression to symptomatic forms. In tissues, the plasticity of macrophages, influenced by cytokines, metabolism, signaling pathways, and the microenvironment, determines the balance between proinflammatory and regulatory profiles. The predominance of M2-like states and cardiac remodeling favor parasite persistence and low-intensity chronic inflammation, which characterizes

[1] Universidade de Pernambuco (UPE), Recife – PE.
[2] Fundação Altino Ventura (FAV), Recife – PE.

SUBMETIDO EM: 12/2025 | **ACEITO EM: 1/2026** | **PUBLICADO EM: 2/2026**

the most severe clinical cases. **Final considerations:** Monocytes and macrophages shape the clinical evolution of CD through their functional plasticity and complex interactions with immunological, metabolic, and tissue mechanisms. Although they do not act in isolation, their contribution is decisive for the balance between parasitic control, chronic inflammation, and the development of heart disease. An integrated understanding of these processes highlights these phagocytes as potential biomarkers and targets for immunomodulatory interventions that simultaneously consider parasitic, adaptive, and microenvironmental factors.

Keywords: Chagas disease, Immune response, Monocytes, Macrophages, Immunopathogenesis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el papel de los monocitos y los macrófagos en la modulación de la respuesta inmunitaria y en la determinación de los diferentes resultados clínicos de la enfermedad de Chagas (EC). **Revisión bibliográfica:** Los monocitos y los macrófagos son fundamentales en la respuesta inmunitaria al T. cruzi, ya que actúan tanto en el control inicial de la parasitemia como en la modulación de la inmunidad adaptativa. Los cambios en las subpoblaciones monocíticas y en la expresión de moléculas coestimuladoras pueden estar relacionados con la evolución hacia formas sintomáticas. En los tejidos, la plasticidad de los macrófagos, influenciada por las citocinas, el metabolismo, las vías de señalización y el microambiente, determina el equilibrio entre los perfiles proinflamatorios y reguladores. El predominio de estados similares a M2 y la remodelación cardíaca favorecen la persistencia del parásito y la inflamación crónica de baja intensidad que caracteriza a los cuadros clínicos más graves. **Consideraciones finales:** Los monocitos y los macrófagos moldean la evolución clínica de la DC a través de su plasticidad funcional y de complejas interacciones con mecanismos inmunológicos, metabólicos y tisulares. Aunque no actúan de forma aislada, su contribución es decisiva para el equilibrio entre el control parasitario, la inflamación crónica y el desarrollo de cardiopatías. La comprensión integrada de estos procesos destaca a estos fagocitos como posibles biomarcadores y dianas para intervenciones inmunomoduladoras que consideren simultáneamente factores parasitarios, adaptativos y microambientales.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, Respuesta inmunitaria, Monocitos, Macrófagos, Inmunopatogénesis.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, permanece associada a elevada carga de morbimortalidade, especialmente em função de suas manifestações crônicas, com destaque para a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) (BEARD CB, et al., 2003; DIAS JCP, et al., 2016; KOo S, et al., 2016; MACALUSO G, et al., 2023). Embora a maioria dos indivíduos infectados evolua para a fase crônica indeterminada, uma proporção significativa desenvolve formas clínicas graves, responsáveis pelos principais impactos funcionais e prognósticos da doença (PIERALISI AV, et al., 2022; CARVALHO AMRS, et al., 2023).

A heterogeneidade clínica da DC levanta uma questão central ainda não plenamente esclarecida: por que apenas parte dos indivíduos infectados progride para formas sintomáticas, enquanto outros permanecem assintomáticos ao longo da vida? Evidências indicam que essa variabilidade resulta de uma interação complexa entre fatores parasitários, genéticos, ambientais e imunológicos, não podendo ser atribuída a um único determinante isolado (MACALUSO G, et al., 2023).

Nesse contexto, o sistema mononuclear fagocítico, representado principalmente por monócitos circulantes e macrófagos teciduais, tem emergido como componente-chave na interface entre o parasito e o hospedeiro. Essas células exercem funções centrais no controle da infecção, na modulação da inflamação e na ativação da resposta imune adaptativa, influenciando tanto a persistência do *T. cruzi* quanto o dano tecidual associado à doença (CERBÁN FM, et al., 2020; MACALUSO G, et al., 2023). Contudo, seu papel deve ser interpretado dentro de um cenário imunológico mais amplo, que envolve a diversidade de cepas do parasito, a qualidade da resposta linfocitária, mecanismos microvasculares, remodelamento cardíaco e processos imunopatológicos secundários.

Apesar do crescente volume de estudos experimentais e clínicos, ainda há carência de sínteses integradoras que sistematizem como os diferentes estados funcionais de monócitos e macrófagos contribuem para os distintos desfechos clínicos da DC. Persistem, sobretudo, lacunas quanto aos fatores que modulam sua ativação, polarização e impacto imunológico ao longo da fase crônica da infecção.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo revisar e integrar criticamente as evidências disponíveis sobre o papel dos monócitos e macrófagos na determinação do curso clínico da DC, buscando compreender como essas células podem influenciar a manutenção da fase indeterminada ou a progressão para formas crônicas sintomáticas. Ao consolidar o conhecimento existente, esta revisão pretende contribuir para o entendimento dos determinantes imunológicos da heterogeneidade clínica da DC e oferecer subsídios para futuras estratégias terapêuticas e de investigação.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Papel da resposta imune inata na infecção por *Trypanosoma cruzi*

A resposta imune inata exerce papel central no controle inicial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* e na modulação dos desfechos clínicos da DC, influenciando a transição entre contenção parasitária e estabelecimento da cronicidade (TANOWITZ HB, et al., 2016; MACALUSO G, et al., 2023). Embora a evolução clínica resulte de uma interação multifatorial entre fatores parasitários, genéticos e ambientais, a eficiência e o perfil dessa resposta inicial constituem determinantes importantes da heterogeneidade clínica observada (MACALUSO G, et al., 2023).

Entre os componentes da imunidade inata, monócitos e macrófagos destacam-se como células-chave na interface parasito–hospedeiro. Esses fagócitos participam tanto da limitação da parasitemia quanto da definição de circuitos inflamatórios que podem favorecer persistência parasitária e dano tecidual (KOO S, et al., 2016; CARVALHO AMRS, et al., 2023). Alterações nas subpopulações monocitárias, especialmente a expansão de monócitos intermediários, bem como mudanças na expressão de moléculas coestimulatórias, têm sido associadas à progressão para formas clínicas mais graves, enquanto perfis mais regulatórios predominam em indivíduos assintomáticos (GÓMEZ-OLARTE S, et al., 2019; PIERALISI AV, et al., 2022; PINTO BF, et al., 2018; SOARES AKA, et al., 2016; SOUZA PEA, et al., 2007).

O reconhecimento do parasita por receptores de reconhecimento de padrões, como os Toll-like receptors, desencadeia respostas pró-inflamatórias que incluem a ativação de macrófagos e a produção de mediadores microbicidas, como óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio, fundamentais para a contenção intracelular do *T. cruzi* (CERBÁN FM, et al., 2020; KOO S, et al., 2016). Além disso, outras células da imunidade inata, como células dendríticas derivadas de monócitos e células NK, exercem funções complementares ao influenciar a ativação da resposta adaptativa e o controle inicial da replicação parasitária, reforçando o caráter integrado dessa resposta (PONCINI CV e GONZÁLEZ-CAPPA SM, 2017; MACALUSO G, et al., 2023).

De forma integrada, os macrófagos representam um ponto crítico de decisão entre eliminação e persistência do *T. cruzi*. A predominância relativa de perfis pró-inflamatórios ou regulatórios, modulada por citocinas, metabolismo celular e microambiente tecidual, pode favorecer tanto o controle da infecção quanto a instalação de inflamação crônica de baixa intensidade associada às formas sintomáticas da doença (CERBÁN FM, et al., 2020; VELLOZO NS, et al., 2023). Assim, a resposta imune inata não atua apenas como mecanismo inicial de defesa, mas como moduladora contínua da trajetória clínica da DC.

Monócitos no contexto da doença de Chagas

Os monócitos desempenham papel mediador na interface entre a imunidade inata e adaptativa na DC (MACALUSO G, et al., 2023), influenciando tanto a resposta inflamatória quanto a evolução clínica. Esses leucócitos circulantes são classificados em três subpopulações principais: clássicos ($CD14^{++}CD16^{-}$), intermediários ($CD14^{+}CD16^{+}$) e não clássicos ($CD14^{low}CD16^{+}$) (GÓMEZ-OLARTE S, et al., 2019; MACALUSO G, et al., 2023). Cada grupo contribui de forma distinta para a resposta ao *T. cruzi*. Os monócitos clássicos participam mais diretamente do recrutamento inicial e da resposta inflamatória aguda; os intermediários

exibem maior capacidade secretora de citocinas e, em pacientes com CCC, encontram-se aumentados, sendo considerados como potenciais marcadores de gravidade. Já os não clássicos atuam na vigilância endotelial e podem auxiliar na resolução de danos vasculares, contribuindo para processos de controle e recuperação tecidual (PIERALISI AV, et al., 2022).

A dinâmica dessas subpopulações se relaciona com o curso clínico da doença. A expansão de monócitos $CD14^{+}CD16^{+}$ é frequentemente observada em pacientes sintomáticos, sugerindo que o perfil monocitário circulante funciona como indicador adicional do risco de progressão para a forma cardíaca (GÓMEZ-OLARTE S, et al., 2019; SOARES AKA, et al., 2016). Além da frequência, características funcionais desses monócitos também apresentam relevância. Estudos demonstram que pacientes com diferentes formas clínicas têm monócitos com perfis distintos de expressão de receptores para reconhecimento, ativação e apresentação antigênica (SOUZA PEA, et al., 2004; PINTO BF, et al., 2018).

Em indivíduos na forma indeterminada, por exemplo, observou-se redução do índice fagocítico acompanhada de diminuição na expressão de receptores como FcγRs, CD35 e TLRs, além de menores níveis de MHC-II e CD86. Esse conjunto de achados descreve um estado imunomodulatório compatível com a menor inflamação sistêmica típica dessa fase, ao passo que perfis mais inflamatórios aparecem em formas cardíacas (GOMES JAS, et al., 2012). Esses dados mostram que os monócitos não variam apenas em número, mas também em funcionalidades que impactam a interação com o parasita e a forma como sinalizam para outras células do sistema imune.

Em relação à interação com o sistema imune adaptativo, os monócitos modulam a ativação de linfócitos T por meio da expressão de moléculas coestimulatórias como CD80 e CD86, além de influenciarem a disponibilidade de antígenos por meio de MHC-II. Em cultura de células, a remoção de células aderentes, que incluem monócitos, reduz significativamente a produção de IL-2 e IFN-γ por células mononucleares de sangue periférico (PBMC), além de diminuir a capacidade proliferativa dos linfócitos (GOMES JAS, et al., 2014). De modo complementar, quando se inibe a produção de prostaglandinas, especialmente PGE_2, observa-se aumento da proliferação das células T, reforçando a ideia de que mediadores solúveis produzidos por monócitos regulam diretamente a amplitude da resposta adaptativa (GOMES JAS, et al., 2014). Esses efeitos estendem-se ainda às APCs não monocitárias. A ausência de monócitos pode levar ao aumento de MHC-II e CD80 em células B, indicando que essas células modulam o ambiente de apresentação antigênica como um todo (GOMES JAS, et al., 2014).

Outra via relevante de atuação envolve a diferenciação de monócitos em Mo-DCs. Em contextos de estímulo intenso, como na infecção pelo *T. cruzi*, parte dos monócitos pode transitar para esse fenótipo, contribuindo para o *priming* ou ativação inicial de células T em órgãos linfoides e para a manutenção da resposta adaptativa (PONCINI CV e GONZÁLEZ-CAPPA SM, 2017). Embora esse processo não seja exclusivo da DC, sua ocorrência ajuda a explicar como alterações iniciais no compartimento monocitário repercutem em fases mais tardias da resposta imune.

Além disso, monócitos expostos ao parasita liberam Vesículas Eextracelulares (VEs) contendo proteínas e RNAs capazes de modular o comportamento de células vizinhas. Essas vesículas podem alterar a permissividade à infecção e influenciar respostas inflamatórias em células-alvo, atuando como uma forma de comunicação intercelular que complementa a ação direta dos monócitos, ainda que o impacto clínico exato dessas VEs ainda não esteja completamente definido (ANSA-ADDO EA, et al., 2024).

Os monócitos participam da patogênese da DC não apenas como precursores de macrófagos, mas como reguladores dinâmicos da resposta imune, capazes de alterar o equilíbrio entre inflamação e modulação. Suas subpopulações possuem comportamentos distintos que refletem e influenciam o estado clínico; suas alterações fenotípicas determinam a eficiência da fagocitose, a capacidade de apresentação antigênica e o padrão de ativação das células T; e seus mediadores solúveis e VEs moldam o ambiente imunológico. Por essas características, os monócitos e seus perfis funcionais emergem como potenciais biomarcadores de gravidade e alvos relevantes para futuras estratégias de modulação imunológica na DC (MACALUSO G, et al., 2023; CARVALHO AMRS, et al., 2023).

Macrófagos na doença de chagas: estados funcionais, plasticidade e contribuição para os desfechos clínicos

Os macrófagos constituem o núcleo importante da resposta imune na DC, atuando como células capazes de influenciar no estado de controle imunológico do hospedeiro, se duradouro ou se evoluído para processos inflamatórios crônicos associados às formas sintomáticas. Na DC, essas células não atuam apenas como efetores microbicidas, mas como moduladores sofisticados de inflamação, reparo tecidual, metabolismo e comunicação intercelular, sendo sua plasticidade um dos principais determinantes da heterogeneidade clínica observada. No entanto, embora macrófagos sejam críticos para a resposta inicial ao *T. cruzi*, sua atuação não explica isoladamente a diversidade de desfechos clínicos. A persistência parasitária, a resposta T $CD8^+$, o microambiente cardíaco e a genética do hospedeiro são determinantes igualmente relevantes (CERBÁN FM, et al., 2020; MACALUSO G, et al., 2023; VELLOZO NS, et al., 2023).

A plasticidade macrofágica permite que essas células transitem entre diferentes vias funcionais em resposta a estímulos ambientais. O eixo M1/M2, embora simplificado, permanece útil para compreender tendências gerais da atividade macrofágica (CERBÁN FM, et al., 2020; VELLOZO NS, et al., 2023). Perfis M1, associados à produção de IL-12, TNF-α, NO e ativação de inflamassomas, sustentam um ambiente pró-inflamatório protetor, essencial para conter a carga antigênica inicial. Sua predominância tende a favorecer desfechos clínicos mais controlados, característica observada em pacientes que permanecem na forma indeterminada da doença (ZANLUQUI NG, et al., 2015; KOO S, et al., 2016; CERBÁN FM, et al., 2020). Em contraste, perfis M2, envolvendo atividade de arginase-1, IL-10, TGF-β e funções de remodelamento tecidual, promovem resolução da inflamação, reparo e angiogênese. No entanto, quando predominam de maneira persistente, esses estados favorecem ambientes imunorregulatórios associados à cronicidade (ZANLUQUI NG, et al., 2015; VELLOZO NS, et al., 2023).

Importante destacar que, na DC, os macrófagos não se distribuem de forma binária entre M1 e M2, mas ocupam um espectro contínuo de estados híbridos, dependentes do contexto tecidual, do metabolismo intracelular e do padrão de citocinas circulantes (CERBÁN FM, et al., 2020; VELLOZO NS, et al., 2023). Estudos demonstram que perfis macrofágicos em pacientes com CCC apresentam viés regulatório mais pronunciado, com capacidade microbicida reduzida e maior expressão de marcadores ligados à supressão imunológica, refletindo uma falha em sustentar respostas efetoras que limitariam o dano tecidual (VELLOZO NS, et al., 2023; CARVALHO AMRS, et al., 2023). Essas assinaturas funcionais explicam por que a inflamação cardíaca se mantém em baixa intensidade, porém de forma contínua, fomentando remodelamento e fibrose presentes na DC.

O metabolismo intracelular também desempenha papel central na funcionalidade macrofágica na DC. O balanço entre as vias de iNOS e arginase-1, que competem pelo uso da L-arginina, define se a célula priorizará mecanismos microbicidas ou reparadores. Em pacientes que evoluem para formas graves, há maior tendência à ativação de vias metabólicas compatíveis com estados M2-like, reduzindo a disponibilidade de NO e contribuindo para ambientes permissivos nos tecidos crônicos (HOLZMULLER P, et al., 2018). Isso sugere que a mudança na programação metabólica dos macrófagos é um evento crítico na transição entre controle e patologia.

Além disso, os macrófagos participam ativamente da organização do microambiente tecidual. Em particular, no coração, órgão alvo importante da fase crônica, a interação contínua entre macrófagos, fibroblastos e matriz extracelular amplifica o processo de remodelamento. Observa-se que ambientes ricos em colágeno I favorecem estados macrofágicos com menor atividade inflamatória e maior permissividade celular, contribuindo para a manutenção de nichos teciduais propícios à persistência antigênica e à menor processo inflamatório (LOGULLO J, et al., 2023). Assim, a participação macrofágica ultrapassa a defesa celular e envolve a manutenção de condições microambientais determinantes para a progressão clínica.

Os macrófagos também desempenham papel como integradores de sinais intercelulares mediados por mediadores solúveis e VEs. Alterações nos padrões de citocinas e microRNAs dentro dessas células refletem e moldam respostas que influenciam tanto a imunidade sistêmica quanto processos locais nos tecidos. Em

pacientes com DC crônica, perfis macrofágicos apresentam assinaturas regulatórias que sustentam um estado inflamatório subclínico, mantendo a doença ativa sem desencadear respostas protetoras robustas (REGO N, et al., 2023; VELLOZO NS, et al., 2023).

Em conjunto, os macrófagos na DC assumem um papel importante na determinação do curso clínico não apenas por interagirem com o parasita, mas porque sua funcionalidade, plasticidade e programação metabólica definem a qualidade da resposta imune, a intensidade da inflamação e o comportamento do tecido infectado (HOLZMULLER P, et al., 2018; REGO N, et al., 2023; LOGULLO J, et al., 2023; VELLOZO NS, et al., 2023). A estabilidade ou o desvio desses programas funcionalmente plásticos podem moldar a transição entre a fase indeterminada e as formas cardíacas sintomáticas, destacando esses fagócitos como possíveis alvos para a compreensão da patogênese e para potenciais intervenções imunomodulatórias futuras.

Os monócitos e macrófagos na evolução clínica da doença de Chagas

A evolução clínica da DC resulta da interação entre múltiplos sistemas biológicos, incluindo resposta imune inata e adaptativa, persistência tecidual do parasita, remodelamento cardíaco e mecanismos microvasculares. Nesse contexto, monócitos e macrófagos integram um dos eixos relevantes dessa rede, atuando de forma interdependente com linfócitos T, células dendríticas, células NK, fibroblastos cardíacos e fatores parasitários, sem constituírem determinantes exclusivos do desfecho clínico (TARLETON HB, 2007; ZANLUQUI NG, et al., 2015).

A eficiência inicial do controle da replicação intracelular do *T. cruzi* por macrófagos derivados de monócitos pode influenciar a direção da resposta imunológica, favorecendo tanto o estabelecimento de um equilíbrio duradouro quanto a ativação de circuitos inflamatórios persistentes (CARVALHO AMRS, et al., 2023; MACALUSO G, et al., 2023). Esse desvio começa a ser refletido no compartimento monocitário periférico, no qual a expansão de subpopulações mais inflamatórias, como os monócitos intermediários, tem sido associada à progressão clínica, enquanto perfis mais regulatórios predominam em indivíduos que permanecem na forma indeterminada (GÓMEZ-OLARTE S, et al., 2019; PINTO BF, et al., 2018; SOARES AKA, et al., 2016; SOUZA PEA, et al., 2007).

À medida que a infecção se cronifica, os macrófagos tornam-se um ponto crítico de integração entre controle e persistência parasitária. A modulação de seus estados funcionais, influenciada por citocinas, metabolismo celular, estratégias de evasão do parasita e pelo microambiente tecidual, pode favorecer tanto respostas efetoras quanto estados permissivos associados à inflamação crônica de baixa intensidade (CERBÁN FM, et al., 2020; VELLOZO NS, et al., 2023). Mecanismos como interferência no metabolismo da L-arginina, comunicação mediada por VEs e exploração de vias de sinalização do hospedeiro contribuem para esse equilíbrio instável, amplificando a persistência do parasita e a disfunção tecidual (HOLZMULLER P, et al., 2018; VOLPINI X, et al., 2018; ANSA-ADDO EA, et al., 2024).

O microambiente cardíaco remodelado adiciona outra camada a esse processo, uma vez que áreas fibróticas ricas em colágeno I aumentam a permissividade à infecção macrofágica e sustentam circuitos inflamatórios locais, favorecendo a progressão para a cardiomiopatia chagásica crônica (LOGULLO J, et al., 2023). Assim, monócitos e macrófagos participam de etapas-chave do balanço entre proteção e dano, mas sempre em interação com outros componentes celulares e estruturais do tecido cardíaco (MACALUSO G, et al., 2023).

Dessa forma, a contribuição dessas células para a evolução clínica da DC deve ser compreendida como moduladora e contextual, inserida em uma rede imunológica e tecidual complexa. Quando os diferentes elementos desse sistema convergem para um estado funcional equilibrado, a forma indeterminada pode se manter por longos períodos; quando esse equilíbrio é rompido, em associação com fatores parasitários, genéticos e adaptativos, a progressão para formas cardíacas sintomáticas torna-se mais provável (**Quadro 1**) (CERBÁN AMRS, et al., 2020; MACALUSO G, et al., 2023).

Quadro 1 - Mecanismos imunobiológicos importantes na evolução clínica da DC.

Eixo imunológico	Achado central	Consequência biológica	Impacto clínico
Monócitos (CD14/CD16)	Expansão de monócitos intermediários em formas graves.	Aumento da migração e inflamação.	Predisposição à CCC.
Macrófagos M1	Atividade microbicida elevada, NO, IL-12, inflamassomas.	Controle inicial da infecção.	Favorece fase indeterminada.
Macrófagos M2/M2-like	iNOS reduzido, alta arginase-1, IL-10.	Permissividade à replicação do *T. cruzi.*	Persistência parasitária e cronicidade.
Metabolismo da L-arginina	Redirecionamento para poliaminas.	Redução de NO.	Escape parasitário.
Via Wnt	Manipulação do eixo β-catenina.	Reprogramação metabólica pró-parasitária.	Aumento da carga parasitária.
EVs	EVs de monócitos infectados aumentam invasividade.	Amplificação da infecção.	Progressão para formas graves.
Microambiente fibrótico (colágeno I)	Fibras colágenas favorecem replicação.	Nicho permissivo sustentado.	Remodelamento cardíaco e CCC.

Fonte: Santos MHA, et al., 2026.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução clínica da DC é um fenômeno complexo que resulta da interação entre parasita, hospedeiro e regulação imunológica. Nesse contexto, monócitos e macrófagos atuam como importantes moduladores, influenciando o controle da infecção e a patogênese. Enquanto monócitos com perfis inflamatórios podem indicar risco de progressão clínica, perfis regulatórios predominam em pacientes assintomáticos. Já os macrófagos, através de sua plasticidade entre os estados M1 e M2, equilibram a eliminação do parasita e o remodelamento tecidual. Contudo, essas células não agem sozinhas, operando em rede com linfócitos, fibroblastos e fatores microvasculares. Assim, conclui-se que esses fagócitos moldam a heterogeneidade clínica da doença de forma integrada à resposta imune sistêmica, e não como determinantes isolados, sendo peças-chave na transição entre as fases indeterminada e sintomática.

REFERÊNCIAS

1. ANSA-ADDO EA, et al. Monocyte-derived extracellular vesicles, stimulated by Trypanosoma cruzi, enhance cellular invasion in vitro via activated TGF-β1. Journal of Extracellular Vesicles, 2024; e70014.
2. BEARD CB, et al. Chagas disease in a domestic transmission cycle in southern Texas, USA. Emerging Infectious Diseases, 2003; 9(1): 103-110.
3. CARVALHO AMRS, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with high susceptibility to T. cruzi infection in monocyte-derived macrophages and predominance of CD4+CD45RO+ T-cells. Acta Tropica, 2023; 237: 106749.
4. CERBÁN FM, et al. Signaling pathways that regulate Trypanosoma cruzi infection and immune response. BBA Molecular Basis of Disease, 2020; 1866(1): 165707.
5. DIAS JCP, et al. II Consenso Brasileiro em doença de Chagas, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2016; 25: 7-86.
6. GOMES JAS, et al. Impaired phagocytic capacity and modulatory cytokine profile in neutrophils and monocytes from indeterminate Chagas disease. Immunobiology, 2012; 217(10): 1005-1016.
7. GOMES JAS, et al. Inflammatory mediators down-regulate proliferation and increase cytokines in polar forms of Chagas disease. Human Immunology, 2014; 75(1): 20-28.
8. GÓMEZ-OLARTE S, et al. Intermediate monocytes and cytokine production associated with severe forms of chagas disease. Frontiers in immunology. 2019; 19(10):1671.

9. HOLZMULLER P, et al. Trypanosomatid factors modulate L-arginine inducible metabolism in macrophages. Frontiers in Immunology, 2018; 9:778.
10. KOO S, et al. Macrophages promote oxidative metabolism to drive nitric oxide generation in response to Trypanosoma cruzi. Infection and Immunity, 2016; 84(6): e00014.
11. LOGULLO J, et al. Increased Trypanosoma cruzi growth in macrophages cultured on collagen I. Life, 2023; 13(4): 1063.
12. MACALUSO G, et al. A review on the immunological response against Trypanosoma cruzi. Pathogens, 2023; 12(3): 486.
13. PIERALISI AV, et al. Fenofibrate increases non-classical monocytes and modulates cytokines in asymptomatic Chagas disease. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022; 11: 785166.
14. PINTO BF, et al. CD86 expression by monocytes influences an immunomodulatory profile in asymptomatic chronic Chagas disease. Frontiers in Immunology, 2018; 9: 454.
15. PONCINI CV, GONZÁLEZ-CAPPA SM. Dual role of monocyte-derived dendritic cells in Trypanosoma cruzi infection. European Journal of Immunology, 2017; 47(11): 1936-1948.
16. REGO N, et al. Comparative microRNA profiling of Trypanosoma cruzi-infected human cells. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023; 13: 1187375.
17. SOARES AKA, et al. Expression of co-stimulatory molecules CD80 and CD86 in CD14+HLA-DR+ monocytes after recombinant T. cruzi antigens. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2016; 49(5): 632-636.
18. SOUZA PEA, et al. Monocytes from patients with indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease display distinct phenotypic and functional characteristics associated with morbidity. Infection and immunity, 2004;72(9):5283-91.
19. SOUZA PEA, et al. Trypanosoma cruzi infection modulates costimulatory molecules and cytokines in monocytes and T cells. Infection and Immunity, 2007; 75(4): 1886-1894.
20. TANOWITZ HB, et al. Trypanosoma cruzi and Chagas disease: innate immunity, ROS, and cardiovascular system. InVascular responses to pathogens, 2016; 1:183-193.
21. TARLETON RL. Immune system recognition of Trypanosoma cruzi. Current Opinion in Immunology, 2007; 19(4): 430-434.
22. VELLOZO NS, et al. Immunopathogenesis in Trypanosoma cruzi infection: suppressed macrophages and apoptotic cells. Frontiers in Immunology, 2023; 14: 1244071.
23. VOLPINI X, et al. Trypanosoma cruzi exploits Wnt signaling to promote intracellular replication in macrophages. Frontiers in Immunology, 2018; 9: 859.
24. ZANLUQUI NG, et al. Macrophage polarization in Chagas disease. Journal of Clinical & Cellular Immunology, 2015; 6(6): 4172.