Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Terapia larval: implicações imunológicas na interação parasito-hospedeiro

Larval therapy: immunological implications in host-parasite interaction

Terapia larval: implicaciones inmunológicas en la interacción huésped-parásito

Heitor Afonso Oliveira[1], Priscila Gonçalves Jacinto[1], Jonatas de Sousa Queiroz[1], José Fernando Marques Barcellos[1], Maria do Carmo Queiroz Fialho[1], Bruno Bezerra Jensen[2].

RESUMO

Objetivo: Identificar as implicações imunológicas do hospedeiro decorrentes da utilização da terapia larval (TL) no tratamento de feridas crônicas, bem como analisar seu potencial antimicrobiano. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Integrativa, com busca nas bases de dados LILACS, BDENF e MEDLINE, utilizando os seguintes descritores: Terapia de Desbridamento Larval; Imunidade; Ferimentos e Lesões, nas línguas inglês e português, sejam revisões ou experimentais *in vitro* ou *in vivo*. **Resultados:** Foram selecionados 16 artigos. Os estudos evidenciam uma ampla ação imunomoduladora da TL, favorecendo a angiogênese, o reparo tecidual e a resolução do processo inflamatório. Dentre os principais efeitos, destacam-se a redução da atividade neutrofílica; o aumento de diferenciação de macrófagos M2 e linfócitos Treg; inibição do sistema complemento, entre outros. No que tange ao potencial antimicrobiano, as larvas secretam substâncias como quimiotripicinas, lusifensinas e glicosidades, capazes de combater biofilmes e bactérias, especialmente gram-positivas. **Considerações finais:** Os estudos analisados indicam que a TL é um processo biológico complexo, havendo a necessidade de elucidar com maior precisão as moléculas bioativas e seus mecanismos de ação, a fim de ampliar e qualificar seu uso terapêutico.

Palavras-chave: Terapia de desbridamento larval, Imunidade, Ferimentos e lesões.

ABSTRACT

Objective: To identify the host immunological implications caused by the use of larval therapy (LT) in the treatment of chronic wounds, in addition to unraveling its antimicrobial potential. **Methods:** The research is an Integrative Review, with search in the LILACS, BDENF and MEDLINE databases, using the following descriptors: Larval Debridement Therapy; Immunity; Wounds and Injuries, in English and Portuguese, whether reviews or in vitro or in vivo experiments. **Results:** 16 articles were included. The articles demonstrate a broad immunomodulatory action of LT in favor of angiogenesis, tissue repair and inflammatory resolution, highlighting actions of reduction of neutrophil activity; increase in differentiation of M2 macrophages and Treg lymphocytes; deactivation of the complement system, among others. Regarding the antimicrobial potential, the larvae secrete substances (chymotrypicins, lusifensins, glycosylates) capable of combating biofilms and bacteria, especially Gram-positive bacteria. **Final considerations:** The studies analyzed demonstrate that LT is a complex process, and there is a need to elucidate more precisely the bioactive molecules and their mechanisms of action, in order to understand and expand the therapeutic use.

Keywords: Larval debridement therapy, Immunity, Wounds and injuries.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las implicaciones inmunológicas del huésped causadas por el uso de la terapia larval (TL) en el tratamiento de heridas crónicas, además de desentrañar su potencial antimicrobiano. **Métodos:** La investigación es una Revisión Integrativa, con una búsqueda en las bases de datos LILACS, BDENF y MEDLINE, utilizando los siguientes descriptores: Terapia de Desbridamiento Larval; Inmunidad; Heridas y Lesiones, en inglés y portugués, ya sean revisiones o experimentos in vitro o in vivo. **Resultados:** Se incluyeron 16 artículos. Los artículos demuestran una amplia acción inmunomoduladora de TL a favor de la angiogénesis, la reparación tisular y la resolución inflamatoria, destacando acciones de reducción de la actividad de los neutrófilos; aumento en la diferenciación de macrófagos M2 y linfocitos Treg; desactivación del sistema del complemento, entre otros. En cuanto al potencial antimicrobiano, las larvas secretan

[1] Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus – AM.
[2] Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), Manaus – AM

SUBMETIDO EM: 7/2025 | **ACEITO EM: 8/2025** | **PUBLICADO EM: 9/2025**

sustancias (quimotripcinas, lusifensinas, glicosilatos) capaces de combatir biopelículas y bacterias, especialmente bacterias Gram-positivas. **Consideraciones finales:** Los estudios analizados demuestran que la TL es un proceso complejo, y existe la necesidad de dilucidar con mayor precisión las moléculas bioactivas y sus mecanismos de acción, para comprender y ampliar el uso terapéutico.

Palabras clave: Terapia de desbridamiento larval, Inmunidad, Heridas y lesiones.

INTRODUÇÃO

Simmons (1935) foi o primeiro a registrar substâncias com potente ação antimicrobiana nas secreções das larvas, incluindo alantoína, ureia, fenilacetaldeído, carbonato de cálcio e enzimas proteolíticas. Excreções obtidas de larvas não estéreis de *Lucilia sericata* demonstraram atividade antimicrobiana significativa contra bactérias piogênicas, sendo capazes de eliminá-las em um intervalo de cinco a dez minutos após exposição. A Terapia Larval (TL) consiste na aplicação de larvas de moscas necrófagas, selecionadas com base na disponibilidade local. Essas larvas são obtidas a partir de coleta de ovos diretamente na natureza, os quais são desinfectados em laboratório antes da eclosão, para posterior aplicação sobre a lesão. Esse processo tem a finalidade da promoção da cicatrização por meio do desbridamento biológico (NITSCHE MJT, 2010; MASIERO FS, 2019; THYSSEN PJ, et al., 2021).

Os benefícios da larvoterapia ultrapassam os efeitos visíveis macroscopicamente. Estudos apontam ações como estimulação da angiogênese; modulação da resposta imune (com atuando sobre a função de fagócitos); manutenção da atividade antimicrobiana mesmo em contexto de inibição inflamatória; inibição da ativação do sistema complemento; controle e degradação de biofilmes bacterianos, excreção de substâncias com efeito antimicrobiano, controle eficaz do exsudato e resolução dos processos celulares e bioquímicos alterados. Além disso, as larvas secretam enzimas digestivas que elevam o pH local, estimulam fibroblastos, células endoteliais e promovem maior oxigenação tecidual, favorecendo a formação de tecido de granulação e, consequentemente, a regeneração da lesão (TELLEZ G, et al., 2012; VAN DER PLAS MJA, et al., 2007; VAN DER PLAS MJA, et al., 2009; TAMURA T, et al., 2017; JIANG KC, et al., 2012).

O movimento das larvas no leito da lesão estimula a produção de exsudato seroso, que por sua vez ativa macrófagos, induzindo a cicatrização e secreção de fatores de crescimento (MARCONDES CB, 2006). Entre os diversos benefícios das secreções larvais, destacam-se ainda as propriedades bactericidas e bacteriostáticas, especialmente contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, bem como a capacidade de controle de biofilmes bacterianos, devido a presença de defensinas (MASIERO FS, 2019). Estudos revelaram que fatores antimicrobianos de baixo peso molecular (<1 kDa), presentes nas secreções de larvas medicinais, são eficazes contra bactérias Gram-positivas, como *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, incluindo cepas sensíveis e resistentes à meticilina (Kerridge et al., 2005). Bactérias que não são eliminadas diretamente pelas secreções podem ser ingeridas pelas larvas, sendo destruídas em seu interior (MUMCUOGLU KY, et al., 2001).

Van Der Plas MJA, et al. (2007) evidenciaram que os neutrófilos aumentam o dano ao tecido em vez de contribuir para a cura de feridas crônicas e que os efeitos benéficos das larvas, estão associados em parte, com a inibição de múltiplas respostas pró-inflamatórias de neutrófilos ativados por ES. As secreções agem a jusante da ativação da proteína quinase C mediada pela fosfolipase C. Em concordância, ES inibem as atividades funcionais dos neutrófilos ativados por PMA; induzem um aumento na concentração intracelular de cAMP em neutrófilos e ativadores farmacológicos de mecanismos dependentes de cAMP imitaram seus efeitos inibitórios em neutrófilos. Tamura T, et al. (2017) observaram que as ES das larvas de *L. sericata* inibem a ativação do sistema complemento, reduzindo a inflamação exacerbada. Essa atividade anti-complemento se dá por meio da degradação de proteínas envolvidas em todas as etapas das três vias de ativação do complemento, mediada por serinas proteases termo-sensíveis presentes nas secreções. Componentes inflamatórios chave como C3a e C5a foram inativados após pré-tratamento com ES, o que bloqueou sua capacidade de ativar neutrófilos humanos, sem comprometer a atividade antimicrobiana da secreção.

Diante dos benefícios registrados, torna-se imprescindível aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na Terapia Larval, de modo a respaldar sua aplicação clínica como

primeira linha terapêutica em feridas crônicas. Assim, esta revisão tem como objetivo identificar as principais implicações imunológicas da TL no hospedeiro, por meio da análise de estudos de revisão e experimentais (*in vitro* e *in vivo*) que investiguem seus efeitos imunomoduladores e antimicrobianos.

MÉTODOS

Este estudo é uma Revisão Integrativa da Literatura, com abordagem quali-quantitativa, estruturada com base na ferramenta PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (PAGE MJ, et al, 2021), a partir da seguinte pergunta: "Quais as implicações imunológicas do hospedeiro ocasionadas pela terapia larval no tratamento de feridas crônicas?". A estratégia de busca foi definida através de termos retirados do *Medical Subject Headings* (MeSH), para termos em inglês, e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), para termos em português, associados aos operadores booleanos "AND" e "OR". Foram retirados 6 termos principais e seus respectivos sinônimos: 1 - Terapia de Desbridamento Larval, 2 - Imunidade e 3 - Ferimentos e Lesões, retirados do DeCS e 4 - Maggot Debridement Therapy, 5 - Immunity e 6 - Wounds and injuries, retirados do MeSH.

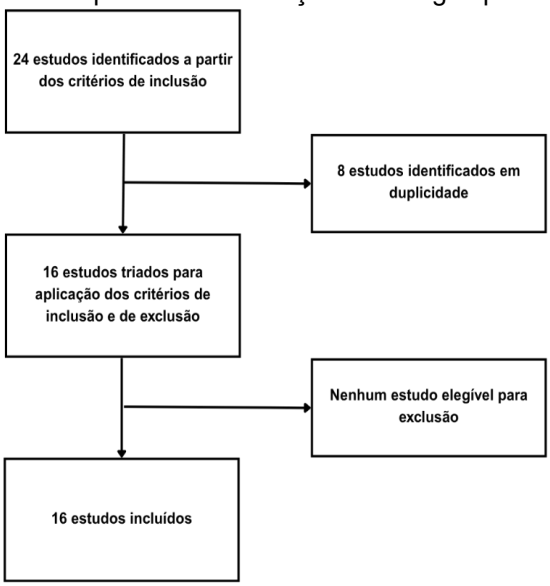
A busca ocorreu nas bases de dados Literatura Laino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Bases de Dados da Enfermagem (BDENF) e Medical *Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e PUBMED. Critérios de inclusão: textos disponíveis eletronicamente na íntegra, nos idiomas português e inglês, estudos de revisão, pré-clínicos com pesquisa *in vitro* e *in vivo*. Critérios de exclusão: artigos indexados repetidamente; artigos que não respondem à questão da pesquisa; artigos com indisponibilidade de acesso.

A seleção dos estudos se deu em três etapas: 1. Leitura do título e do resumo de cada artigo, mediante à adequação dos critérios de inclusão. 2. Aplicação dos critérios de exclusão, com auxílio da plataforma Rayyan, que reconhecia títulos e resumos duplicados. 3. Os artigos selecionados foram classificados em diferentes categorias de avaliação, a partir da leitura analítica e crítica. A pesquisa foi realizada no Laboratório de Histologia Funcional, no Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nas bases de dados, foram localizados 24 artigos que atendiam aos critérios de seleção. Desses, 8 artigos duplicados foram excluídos, embora todos estivessem relacionados à pergunta-chave. Assim, os 16 artigos restantes foram triados e incluídos na revisão, conforme demonstrado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Oliveira HA, et al., 2025.

Os artigos analisados discutem as propriedades imunológicas da terapia larval (TL), com base nas excreções e secreções (ES) de dípteros da família Calliphoridae, principalmente da espécie *Lucilia sericata*, principal referência na aplicação clínica da TL. A discussão abrange amplamente as propriedades imunomoduladoras da TL sobre os componentes da imunidade inata e adaptativa, tanto celulares quanto não celulares, além de suas características antimicrobianas. Dos 16 incluídos, 14 são estudos experimentais e 2 são revisões.

Implicações imunológicas da terapia larval na resposta do hospedeiro

A TL interfere ativamente com o sistema imunológico do hospedeiro, modulando tanto a imunidade inata quanto a adaptativa para criar um microambiente propício à cicatrização.

Modulação de células imunes inatas: neutrófilos e monócitos/macrófagos

As Excreções/Secreções (ES) larvais exercem efeitos imunomoduladores notáveis sobre as células da linha de frente da resposta imune. Pečivová J, *et al.* (2008) investigaram o efeito do extrato de glândulas salivares (SGE) de larvas de *Lucilia sericata* em neutrófilos humanos.

Utilizando ensaios de quimioluminescência em sangue total, medição da geração de superóxido (pela redução do citocromo C) e liberação de mieloperoxidase (MPO) (pela oxidação da o-dianisidina) após estimulação com zimosano opsonizado, os autores demonstraram que o SGE, na maior concentração testada, diminuiu significativamente todas essas respostas pró-inflamatórias dos neutrófilos. É importante notar que o SGE não afetou neutrófilos não estimulados nem a atividade de enzimas isoladas, sugerindo uma modulação da resposta celular ativada, e não uma interferência basal ou enzimática direta. Este achado corrobora a ideia de que a TL pode mitigar o dano tecidual excessivo mediado por neutrófilos em feridas crônicas.

No que tange aos monócitos e macrófagos, Dauros SP, et al. (2017), ao analisarem as respostas transcricionais de diferentes tipos celulares (queratinócitos, células endoteliais, fibroblastos e monócitos THP-1) às ES de *L. sericata* utilizando microarranjos Affymetrix, observaram que os monócitos THP-1 exibiram a resposta transcricional mais robusta. As vias enriquecidas nestas células estavam predominantemente ligadas à resposta imune e inflamatória.

Este estudo também citou trabalhos anteriores que indicam que as ES podem direcionar a diferenciação de monócitos para macrófagos do tipo M2, associados à resolução da inflamação e ao reparo tecidual. Foi citado por Gürel T e Umur Ş (2024) que as ES inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-12p40) por monócitos, enquanto aumentam a IL-10 anti-inflamatória e alteram perfis de quimiocinas (redução de MIP-1β, aumento de MCP-1 e IL-8), sem comprometer a capacidade fagocítica contra *S. aureus*.

Impacto no sistema complemento

O sistema complemento, um componente crucial da imunidade inata, também é significativamente modulado pela TL. Cazander G, et al. (2012) investigaram o efeito das ES de *L. sericata* na ativação do complemento (AC) em soro humano. Utilizando imunoensaios enzimáticos (Wieslab) para as vias clássica (ativador: IgM humana), alternativa (ativador: lipopolissacarídeo) e das lectinas ligantes de manose (MBL) (ativador: manana), e confirmando com o ensaio de atividade hemolítica total clássica (CH50), os pesquisadores demonstraram que as ES reduziram a AC em até 99,9% através de todas as vias. As ES promoveram a quebra das proteínas C3 e C4 de forma independente de cátions, um mecanismo distinto da ativação fisiológica do complemento.

Notavelmente, o efeito redutor da AC pelas ES foi tolerante à temperatura, sendo até potencializado pelo aquecimento, e dependente de um componente proteico, pois a degradação de proteínas nas ES diminuiu parcialmente sua capacidade de reduzir a AC. Estes efeitos foram observados tanto em soro de indivíduos saudáveis quanto em soro pós-operatório de pacientes traumatizados, indicando relevância clínica.

Influência na imunidade adaptativa e rede de citocinas

A TL também influencia a imunidade adaptativa, particularmente promovendo um perfil anti-inflamatório e regulatório. Zhang J, et al. (2022) estudaram o impacto da Terapia de Desbridamento por Larvas (MDT) em

úlceras de pé diabético (UPD), focando nas células T reguladoras (Tregs). Por meio de imuno-histoquímica e RT-PCR em tecidos de pacientes com UPD tratados ou não com MDT, e co-cultura in vitro de células esplênicas de camundongos com ES de larvas, eles observaram um aumento acentuado na expressão do fator de transcrição Foxp3 (marcador de Tregs) em pacientes tratados com MDT. Adicionalmente, os níveis de expressão gênica de Foxp3, da citocina anti-inflamatória interleucina-10 (IL-10), do fator de crescimento transformador beta (TGF-β) e do fator regulador de interferão 4 (IRF-4) foram significativamente mais elevados nos pacientes submetidos à MDT. Os resultados *in vitro* corroboraram esses achados, sugerindo que a MDT/ES promovem a expansão ou função das Tregs, o que pode contribuir para a resolução da inflamação e cicatrização das UPD.

Dauros SP, et al. (2017) também identificaram que genes de citocinas e quimiocinas como IL-8, CXCL10, C3, CCL8 e CFB foram modulados. Um achado interessante foi que as ES foram consideravelmente menos potentes em desencadear a secreção de IL-8 por fibroblastos em comparação com lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) em quantidades equivalentes às encontradas nas ES. Além disso, o co-tratamento com LPS e ES resultou em uma diminuição da secreção de IL-8 desencadeada apenas pelo LPS, sugerindo um efeito modulador dominante das ES sobre respostas inflamatórias induzidas por outros estímulos. No **Quadro 1**, estão os principais achados em relação à modulação imune da TL.

Quadro 1 - Modulação da Terapia Larval a partir de ES de *L. sericata* sobre a imunidade do hospedeiro.

Estudo	Ramo Imune	Alvo	Efeito no Hospedeiro
PEČIVOVÁ J, et al. (2008)	Imunidade Inata	Neutrófilos humanos	Diminuição da quimioluminescência (atividade oxidativa), geração de superóxido e liberação de MPO após estimulação com zimosano opsonizado. Sem efeito em células não estimuladas.
DAUROS SP, et al. (2017)	Imunidade Inata	Monócitos THP-1 (linhagem celular)	Resposta transcricional robusta, enriquecimento de vias de resposta imune/inflamatória. Citação de direcionamento para diferenciação M2.
GÜREL T e UMUR Ş (2024)	Imunidade Inata	Monócitos humanos	Inibição da produção de TNF-α, IL-12p40; aumento da IL-10. Alteração do perfil de quimiocinas (redução de MIP-1β, aumento de MCP-1, IL-8). Sem afetar fagocitose de S. aureus.
CAZANDER G, et al. (2012)	Sistema Complemento	Vias clássica, alternativa e das lectinas.	Redução da ativação do complemento (até 99,9%). Quebra de C3 e C4 (independente de cátions). Efeito tolerante à temperatura e dependente de componente proteico.
ZHANG J, et al. (2022)	Imunidade adaptativa	Células T Reguladoras (Tregs)	Aumento da expressão de Foxp3. Aumento da expressão gênica de Foxp3, IL-10, TGF-β, IRF-4.
DAUROS SP, et al. (2017)	Imunidade Inata	Rede de Citocinas (em várias células)	Modulação de genes de citocinas/quimiocinas. ES menos potente que LPS para induzir IL-8. Co-tratamento ES+LPS diminui IL-8 induzida por LPS.

Fonte: Oliveira HA, et al., 2025.

Ação antimicrobiana e anti-biofilme da terapia larval

As larvas e suas ES possuem um arsenal para combater infecções, incluindo atividade contra bactérias planctônicas e biofilmes.

Peptídeos antimicrobianos e espectro de ação

A lucifensina, uma defensina de inseto, é um peptídeo antimicrobiano (PAM) chave identificado nas ES de *L. sericata*. Andersen AS, et al. (2010), utilizando uma técnica de captura de sinais de secreção (TAST) em bibliotecas de cDNA de glândulas salivares e larvas inteiras, identificaram a lucifensina. Produzida de forma recombinante, a lucifensina demonstrou atividade in vitro contra bactérias Gram-positivas, incluindo *Staphylococcus carnosus*, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae* (CIM 2 mg/L), e *Staphylococcus aureus* (CIM 16 mg/L).

A atividade contra cepas de MRSA e GISA variou (CIM 8−>128 mg/L), e não foi observada atividade contra as bactérias Gram-negativas testadas. Čeřovský V e Bém R (2014), em sua revisão sobre lucifensinas, corroboram este espectro de ação, destacando o papel desses peptídeos na MDT e a observação clínica da menor eficácia da MDT em feridas infectadas por *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter* sp., o que se alinha com a especificidade da lucifensina.

Explorando o potencial de engenharia de PAMs, Gao B e Zhu S (2014) desenvolveram um peptídeo em gancho β (NvBH) derivado da navidefensina2-2 de *Nasonia vitripennis*. O NvBH sintético e sua forma oxidada exibiram atividade antibacteriana potente e de espectro mais amplo que a defensina original, atuando contra bactérias Gram-positivas (incluindo *S. aureus* e *S. epidermidis* resistentes a antibióticos) e Gram-negativas (*Serratia marcescens* e *Salmonella typhimurium*) através de um mecanismo de disrupção da membrana bacteriana.

Disrupção de biofilmes bacterianos

Os biofilmes são uma barreira significativa no tratamento de feridas crônicas. Harris LG, et al. (2009) demonstraram que as ES de *L. sericata* inibem a formação de biofilmes nascentes e desmantelam biofilmes pré-formados de *Staphylococcus epidermidis*, independentemente do mecanismo de adesão intercelular da bactéria (adesina polissacarídica intercelular - PIA ou proteína associada à acumulação - Aap). A atividade anti-biofilme foi dependente da temperatura e do tempo, termolábil (sugerindo natureza proteica) e associada a moléculas com peso molecular superior a 10 kDa, possivelmente proteases ou glicosidases.

Pritchard DI e Brown AP (2015) focaram na enzima quimotripsina 1 (ISP) de *L. sericata* e sua capacidade de degradar macromoléculas alvo de MSCRAMMs (Componentes da Superfície Microbiana que Reconhecem Macromoléculas da Matriz Adesiva) presentes no esfacelo de úlceras venosas de perna (UVP).

Eles identificaram fibrinogênio, fibronectina, IgG, colágeno e albumina sérica humana no esfacelo, todos potenciais alvos para adesinas bacterianas. A ISP degradou eficientemente essas macromoléculas, mesmo na presença de atividade de gelatinase tecidual (como MMP-9, também detectada no esfacelo), sugerindo que a ISP pode remover o esfacelo e, consequentemente, os sítios de ancoragem bacteriana e os próprios biofilmes. Gürel T e Umur Ş (2024), em sua revisão, também destacam a capacidade da quimotripsina larval de inibir a formação de biofilme de *S. epidermidis* e de ES reduzirem biofilmes de *Enterobacter cloacae* e *S. aureus*.

Controvérsias sobre efeitos antimicrobianos diretos

Apesar da identificação de PAMs e enzimas com atividade anti-biofilme, o efeito direto das larvas vivas ou ES brutas sobre o crescimento bacteriano planctônico é um ponto de debate. Cazander G, et al. (2009) investigaram a suscetibilidade de seis cepas bacterianas a larvas vivas de *L. sericata* (Instar-1 e Instar-3) e suas ES.

Contrariamente ao esperado, larvas vivas geralmente promoveram um aumento no crescimento bacteriano para a maioria das espécies testadas (*S. aureus*, *K. oxytoca*, *S. pyogenes*, e *Staphylococcus* Coagulase-Negativa - SCN) em meio líquido. Apenas *P. aeruginosa* apresentou uma diminuição significativa do crescimento na presença de larvas Instar-3.

As ES, testadas por ensaio turbidimétrico, não demonstraram inibição do crescimento bacteriano para nenhuma das cepas. Os autores postularam que o valor nutricional das ES poderia, em condições *in vitro*,

sustentar o crescimento bacteriano, e que os benefícios clínicos da MDT poderiam advir de mecanismos indiretos, como a modulação imune, em vez de uma ação antibacteriana direta potente no contexto de crescimento planctônico.

Esta observação contrasta com os achados de atividade de PAMs purificados como a lucifensina (ANDERSEN AS, et al., 2010) e ressalta a complexidade da interação. Gürel T e Umur Ş (2024) também mencionam o uso sinérgico entre TL e antibióticos como gentamicina, flucloxacilina, daptomicina e ciprofloxacino.

Mecanismos de desbridamento e promoção da cicatrização tecidual

O desbridamento eficaz e a estimulação dos processos de reparo são marcas registradas da TL.

Enzimas de desbridamento: proteases e glicosidases

A remoção de tecido necrótico é fundamental para a cicatrização. Telford G, et al. (2011) demonstraram que a quimotripsina I recombinante de *L. sericata* é resistente a importantes inibidores de protease endógenos presentes em feridas, como a α1-antiquimotripsina e a α1-antitripsina, embora seja inibida pela α2-macroglobulina.

Em contraste, a α-quimotripsina humana é inibida por todos esses compostos. Essa resistência da enzima larval permite sua atividade desbridante no ambiente hostil da ferida. Pritchard DI e Brown AP (2015) também confirmaram que a quimotripsina 1 (ISP) de *L. sericata* degrada diversas macromoléculas no esfacelo de UVP, como fibrinogênio, fibronectina, IgG e colágenos, e que essa atividade persiste na presença de gelatinases teciduais como a MMP-9.

Complementando a ação das proteases, as glicosidases também desempenham um papel. Telford G, et al. (2012) investigaram o potencial de desbridamento das glicosidases presentes nas ES de larvas de primeiro instar (ES1) de *L. sericata*. Eles identificaram que o esfacelo/escara de úlceras venosas crônicas continha predominantemente resíduos de α-D-glicosil, α-D-manosil e N-acetilglicosamina em suas proteínas.

As ES1 continham as atividades correspondentes de α-D-glicosidase, α-D-manosidase e N-acetil-β-D-glicosaminidase, que se mostraram ser enzimas distintas. O tratamento do esfacelo/escara com ES1 reduziu significativamente a presença desses grupamentos de carboidratos, e o mesmo foi observado em amostras de esfacelo/escara de feridas tratadas *in vivo* com larvas. Os autores sugerem que a remoção desses açúcares pelas glicosidases larvais pode tornar as proteínas do esfacelo mais suscetíveis à digestão proteolítica subsequente, facilitando um desbridamento mais eficiente.

Estímulo à Angiogênese e Reparo Tecidual

A neoformação de tecido de granulação e a angiogênese são essenciais para o fechamento da ferida. Masiero FS, et al. (2015), em um estudo histopatológico utilizando larvas de *Cochliomyia macellaria* em lesões induzidas em ratos Wistar, observaram que o grupo tratado com TL apresentou resposta inflamatória e angiogênese abundantes.

No sétimo dia, observaram-se muitos vasos sanguíneos recém-formados. Nassu MP e Thyssen PJ (2015), também trabalhando com *C. macellaria* em ratos Wistar, avaliaram diferentes densidades larvais (5, 15 ou 25 larvas/cm^2). Embora não tenha havido diferença significativa no tempo total de cicatrização entre os grupos, o grupo LT 25 (25 larvas/cm^2) apresentou maior vascularização nos tecidos em comparação com os outros tratamentos, sugerindo que uma maior densidade larval pode otimizar este efeito.

Zhang J, et al. (2022) também relataram crescimento significativo de tecido de granulação em pacientes com UPD tratados com MDT. Dauros SP et al. (2017), no entanto, não encontraram efeitos diretos das ES na angiogênese *in vitro* em células endoteliais (HMEC-1), apesar das alterações transcricionais em genes relacionados, sugerindo que os efeitos pró-angiogênicos da TL *in vivo* podem ser mediados indiretamente, possivelmente através da modulação de citocinas ou outras células. No **Quadro 2**, há a relação dos principais achados em relação ao poder desbridativo, cicatricial e antimicrobiano da TL.

Quadro 2 - Ação antimicrobiana, pró-desbridamento e pró-cicatrização da TL.

Estudo	Alvo/Processo	Efeito Observado	Componentes Larvais
TELFORD G, et al. (2011)	Desbridamento (resistência a inibidores)	Quimotripsina I recombinante de *L. sericata* é resistente a α1-antiquimotripsina e α1-antitripsina (presentes em feridas).	Quimotripsina I.
PRITCHARD DI e BROWN AP (2015)	Desbridamento de esfacelo de Úlcera Venosa de Perna (UVP)	Quimotripsina 1 (ISP) degrada macromoléculas (fibrinogênio, fibronectina, IgG, colágenos) no esfacelo, mesmo na presença de MMP-9.	Quimotripsina 1 (ISP) de *L. sericata*.
TELFORD G, et al. (2012)	Desbridamento (remoção de glicanos)	ES1 removem resíduos de α-D-glicosil, α-D-manosil e N-acetilglicosamina de proteínas do esfacelo/escara.	Glicosidases em ES1 de *L. sericata* (α-D-glicosidase, α-D-manosidase, N-acetil-β-D-glicosaminidase).
MASIERO FS, et al. (2015)	Angiogênese, Resposta Inflamatória	Resposta inflamatória e angiogênese abundantes. Muitos vasos sanguíneos recém-formados no 7º dia.	Larvas de *Cochliomyia macellaria*.
NASSU MP e THYSSEN PJ (2015)	Angiogênese (densidade larval)	Maior vascularização tecidual com densidade larval de 25 larvas/cm2.	Larvas de *Cochliomyia macellaria*.
DAUROS SP, et al. (2017)	Angiogênese (*in vitro*)	Sem efeitos diretos das ES na angiogênese de células endoteliais (HMEC-1) *in vitro*, apesar de alterações transcricionais.	ES de *L. sericata*.
ZHANG J, et al. (2022)	Tecido de granulação	Crescimento significativo de tecido de granulação.	MDT (presumivelmente *L. sericata*).
ANDERSEN AS, et al. (2010)	Bactérias Gram-positivas (*S. carnosus, S. pyogenes, S. pneumoniae, S. aureus*). Cepas de MRSA/GISA.	Atividade antimicrobiana (CIM 2−16 mg/L para sensíveis; 8−>128 mg/L para resistentes). Sem atividade vs Gram-negativas.	Lucifensina (recombinante).
ČEŘOVSKÝ V e BÉM R (2014)	Bactérias Gram-positivas; *Pseudomonas sp., Acinetobacter sp.*	Revisão: Lucifensina ativa vs Gram-positivas; MDT menos eficaz vs *Pseudomonas/Acinetobacter*.	Lucifensina.
GAO B e ZHU S (2014)	Bactérias Gram-positivas (incl. *S. aureus/S. epidermidis* resistentes) e Gram-negativas (*S. marcescens, S. typhimurium*).	Atividade antibacteriana potente, de amplo espectro, por disrupção da membrana.	Peptídeo NvBH (engenheirado de navidefensina2-2).
HARRIS LG, et al. (2009)	Biofilmes de *S. epidermidis* (dependentes de PIA ou Aap).	Inibição da formação de biofilmes nascentes. Desmantelamento de biofilmes pré-formados. Atividade termolábil, >10 kDa.	ES de *L. sericata* (provavelmente proteases/glicosidases).
PRITCHARD DI e BROWN AP (2015)	Macromoléculas alvo de MSCRAMM (fibrinogênio, fibronectina, IgG, colágeno) em esfacelo de UVP; Biofilmes estafilocócicos.	Degradação das macromoléculas do esfacelo. Potencial para remover biofilmes.	Quimotripsina 1 (ISP) de *L. sericata*.
CAZANDER G, et al. (2009)	*S. aureus, K. oxytoca, S. pyogenes*, SCN, *P. aeruginosa*.	Larvas vivas: Aumento do crescimento da maioria das bactérias; diminuição do crescimento de *P. aeruginosa* (Instar-3). ES: Sem inibição do crescimento.	Larvas vivas de *L. sericata* (Instar-1 e -3), ES de *L. sericata*.
GÜREL T e UMUR Ş (2024)	Biofilmes de *S. epidermidis, E. cloacae, S. aureus*. Bactérias em geral.	Revisão: Quimotripsina inibe biofilme de *S. epidermidis*. ES reduzem biofilmes de *E. cloacae, S. aureus*. Sinergia com antibióticos.	ES, Quimotripsina.

Fonte: Oliveira HA, et al., 2025.

Resposta imune da larva à exposição a patógenos

A interação não é unilateral; as próprias larvas respondem imunologicamente aos microrganismos. McKenna CH, et al. (2022) investigaram a expressão gênica em larvas de *L. sericata* após exposição alimentar a *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. A exposição induziu a expressão diferencial de genes relacionados à imunidade, incluindo uma variedade de PAMs (Diptericinas, Cecropinas, Defensinas, Atacinas e Edinas) e outros efetores imunes como Pirk (um regulador negativo da via IMD) e IM18. A resposta a *P. aeruginosa* foi mais robusta e dependente do tempo em comparação com *A. baumannii*. Além dos genes imunes canônicos, genes não imunes relacionados a respostas intestinais, vias de sinalização (como Hippo e TOR) e formação da cutícula também foram afetados. Este estudo indica que as larvas possuem mecanismos para reconhecer e montar respostas imunes específicas aos patógenos, o que pode influenciar a eficácia da TL contra diferentes tipos de infecção e a produção de componentes terapêuticos. A regulação da própria resposta imune larval, como a indução de Pirk, sugere mecanismos de homeostase para evitar autotoxicidade ou gasto energético excessivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os estudos analisados demonstram que a Terapia Larval é um processo bioativo complexo, cujos efeitos vão além do desbridamento e da ação antimicrobiana. As larvas e suas secreções (ES) modulam significativamente a resposta imune do hospedeiro, atenua a inflamação crônica promovendo um ambiente favorável à angiogênese, à formação de tecido de granulação e à cicatrização. No entanto, controvérsias ainda persistem, especialmente quanto à extensão da atividade antimicrobiana observada *in vitro* em comparação ao contexto *in vivo*, bem como à identificação e compreensão dos mecanismos de ação das moléculas bioativas envolvidas. Tais lacunas indicam a necessidade de investigações contínuas, que contribuam para a otimização e ampliação do uso terapêutico dessa promissora estratégia baseada na interação parasito-hospedeiro.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecimento ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas por tornar essa pesquisa possível. Esse estudo não foi financiado.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSEN AS, et al. A novel approach to the antimicrobial activity of maggot debridement therapy. J Antimicrob Chemother, 2010; 65(8):1646-1654.
2. AROMATARIS E, MUNN Z (Orgs.). JBI Manual for Evidence Synthesis. [S.l.]: JBI, 2020.
3. CAZANDER G, et al. Do maggots have an influence on bacterial growth? A study on the susceptibility of strains of six different bacterial species to maggots of Lucilia sericata and their excretions/secretions. J Tissue Viability, 2009; 18(3):80-87.
4. CAZANDER G, et al. Maggot excretions affect the human complement system. Wound Repair Regen, 2012; 20(6):879-886.
5. ČEŘOVSKÝ V, BÉM R. Lucifensins, the insect defensins of biomedical importance: the story behind maggot therapy. Pharmaceuticals (Basel), 2014; 7(3):251-264.
6. DAUROS SP, et al. The transcriptional responses of cultured wound cells to the excretions and secretions of medicinal Lucilia sericata larvae. Wound Repair Regen, 2017; 25(1):51-61.
7. GAO B, ZHU S. An insect defensin-derived β-hairpin peptide with enhanced antibacterial activity. ACS Chem Biol, 2014; 9(2):405-413.
8. GÜREL T, UMUR Ş. Can parasites be useful? Turkiye Parazitol Derg, 2024; 48(2):120-127.
9. HARRIS LG, et al. Disruption of Staphylococcus epidermidis biofilms by medicinal maggot Lucilia sericata excretions/secretions. Int J Artif Organs, 2009; 32(9):555-564.
10. JIANG KC, et al. Excretions/secretions from bacteria-pretreated maggot are more effective against Pseudomonas aeruginosa biofilms. PLOS ONE, 2012; 7(11):e49815.

11. MARCONDES C. Terapia larval de lesões de pele causadas por diabetes e outras doenças. Florianópolis: Editora da UFSC, 2006; 88p.
12. MASIERO FS. O uso de larvas de dípteros (Arthropoda: Insecta) para o tratamento de lesões tegumentares: uma abordagem multissistêmica. Tese (Doutorado em Microbiologia e Parasitologia) – Instituto de Biologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019; 207p.
13. MASIERO FS, NASSU MP, SOARES MP, THYSSEN PJ. Histological patterns in healing chronic wounds using Cochliomyia macellaria (Diptera: Calliphoridae) larvae and other therapeutic measures. Parasitol Res, 2015; 114(8):2865-2872.
14. MCKENNA CH, et al. Gene expression in Lucilia sericata (Diptera: Calliphoridae) larvae exposed to Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii identifies shared and microbe-specific induction of immune genes. Insect Mol Biol, 2022; 31(1):85-100.
15. MUMCUOGLU KY, et al. Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of Lucilia sericata (Diptera: Calliphoridae). J Med Entomol, 2001; 38(2):161-166.
16. NASSU MP, THYSSEN PJ. Evaluation of larval density Cochliomyia macellaria F. (Diptera: Calliphoridae) for therapeutic use in the recovery of tegumentar injuries. Parasitol Res, 2015; 114(9):3255-3260.
17. NITSCHE MJT. Avaliação da recuperação das lesões cutâneas por meio da terapia larval utilizando como modelos ratos Wistar. Tese (Doutorado em Terapia Larval) – Universidade Estadual Paulista. Instituto de Biociências de Botucatu, 2010; 51p.
18. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 2021; 372:n71.
19. PECIVOVÁ J, et al. Effect of the extract from salivary glands of Lucilia sericata on human neutrophils. Neuro Endocrinol Lett, 2008; 29(5):794-797.
20. PRITCHARD DI, BROWN AP. Degradation of MSCRAMM target macromolecules in VLU slough by Lucilia sericata chymotrypsin 1 (ISP) persists in the presence of tissue gelatinase activity. Int Wound J, 2015; 12(4):414-421.
21. SIMMONS, SW. A bactericidal principle in excretions of surgical maggots which destroys important etiological agents of pyogenic infections. J Bacteriol, 1935; 30(3):253-67.
22. TAMURA T, CAZANDER G, ROOIJAKKERS SH, TROUW LA, NIBBERING PH. Excretions/secretions from medicinal larvae (Lucilia sericata) inhibit complement activation by two mechanisms. Wound Repair Regen, 2017; 25(1):41-50.
23. TELLEZ G, PIXLEY C, WOLFENDEN RE, et al. Probiotics/direct fed microbials for Salmonella control in poultry. Food Res Int, 2012; 45:628–633.
24. TELFORD G, BROWN AP, KIND A, ENGLISH JS, PRITCHARD DI. Maggot chymotrypsin I from Lucilia sericata is resistant to endogenous wound protease inhibitors. Br J Dermatol, 2011; 164(1):192-196.
25. TELFORD G, BROWN AP, RICH A, ENGLISH JS, PRITCHARD DI. Wound debridement potential of glycosidases of the wound-healing maggot, Lucilia sericata. Med Vet Entomol, 2012; 26(3):291-299.
26. THYSSEN PJ, FERRAZ JB, MASIERO FS, SUGUIMOTO PU, SILVA SM. Terapia do desbridamento larval: como a biologia atua em favor da reparação e cicatrização tecidual. In: LEITE CRM, PARISI MC, ROSA MFF (Orgs.). Interdisciplinaridade no contexto das doenças dos pés no diabetes. Mossoró: EDUERN, 2021; p. 225-250.
27. VAN DER PLAS MJ, BALDRY M, VAN DISSEL J, JUKEMA G, NIBBERING PH. Maggot secretions suppress pro-inflammatory responses of human monocytes through elevation of cyclic AMP. Diabetologia, 2009; 52(9):1962-1970.
28. VAN DER PLAS MJ, JUKEMA GN, WAI SW, DOGTEROM-BALLERING HCM, LAGENDIJK EL, VAN GULPEN C, NIBBERING PH. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother, 2007; 61(1):117–122.
29. ZHANG J, et al. Maggot treatment promotes healing of diabetic foot ulcer wounds possibly by upregulating Treg levels. Diabetes Res Clin Pract, 2022; 184:109187.