IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição IV

Capítulo 4

MALÁRIA: IMUNOPATOLOGIA E CONTROLE IMUNOLÓGICO

MATIAS PINHEIRO DE MACÊDO NETO[1]
ALICE POLENZ WIELEWICKI[1]
THIAGO LIMA OHSE FLÔRES SOARES[1]
IARA TERESINHA DA SILVA[1]
IZADORA LUÍZA TRAMONTINI[1]
LUCAS WIESBAUER PASETTI[1]
LUIZA SCHAEFER SCHIROKY[1]
CÉSAR AUGUSTO DOS SANTOS VIEIRA[1]
RENAN DOS SANTOS PAZ[1]
RODRIGO PILATO RAMOS[1]
JULIA ROCHA NUNES[1]
GUILHERME DA ROSA RAYA[1]
JÚLIA VITÓRIA PINTO[1]
ANDERSON DA SILVEIRA GONÇALVES[1]
MARIA EDUARDA JAQUES MACHADO[2]

1. Discente - Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
2. Discente - Biomedicina na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Palavras-chave
Malária; Imunopatologia; Resposta Imune.

DOI 10.59290/978-65-6029-219-2.4

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A malária, uma doença infecciosa causada por parasitas do gênero *plasmodium*, continua sendo um dos maiores desafios globais de saúde, especialmente em regiões tropicais e subtropicais (WHO, 2023). Estima-se que milhões de pessoas sejam afetadas anualmente, resultando em morbidade significativa e mortalidade, particularmente em crianças e mulheres grávidas. A complexidade da interação entre o parasita e o sistema imunológico humano é tema central na patogênese da malária.

A resposta imune à malária é multifacetada e envolve tanto mecanismos de imunidade inata quanto adaptativa. No entanto, a malária também é caracterizada por uma imunopatologia significativa, onde a resposta imune do hospedeiro pode contribuir para a gravidade da doença (MARSH *et al*., 2018). A ativação excessiva do sistema imunológico, a produção de citocinas inflamatórias e a disfunção de células imunes podem levar a complicações como malária cerebral, anemia grave e insuficiência respiratória aguda (WILSON *et al*., 2015).

O controle imune efetivo da malária é essencial para a eliminação do parasita e a proteção contra a doença. Respostas de células T CD4+ e CD8+ são importantes para a eliminação de parasitas intraeritrocíticos, enquanto anticorpos neutralizantes desempenham um papel na prevenção da invasão de células sanguíneas por merozoítos (HILL *et al.*, 2017). No entanto, a indução de uma resposta imune protetora de longa duração contra a malária tem se mostrado um desafio, em parte devido à variação antigênica do parasita e à capacidade do parasita de modular a resposta imune do hospedeiro.

Este capítulo tem como objetivo fornecer uma revisão abrangente da literatura atual sobre a imunopatologia e o controle imune da doença. Serão abordados os principais mecanismos da imunopatologia envolvidos no desenvolvimento da malária, a contribuição das células inatas e do sistema imune adaptativo para a gravidade da doença, e as estratégias em desenvolvimento para induzir uma resposta imune protetora e de longa duração. Por meio de uma revisão narrativa de artigos científicos relevantes, buscaremos sintetizar os achados mais recentes e relevantes, a fim de fornecer um panorama atualizado do conhecimento nesta área e identificar lacunas que possam direcionar pesquisas futuras.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de janeiro e fevereiro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: *malaria*, *immune response* e *pathogenesis*. Desta busca, foram encontrados 161 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês ou português, publicados no período de 2015 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, ensaio clínico, ensaio clínico randomizado e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 11 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a participação da resposta imune inata e adaptativa na imunopatologia e controle imune, a participação do mecanismo de evasão do plasmodium na imunopatologia da doença, vacinas, imunoterapia, controle vetorial e quimioprofilaxia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora a resposta imune inata, mediada por células como neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, desempenhe um papel crucial tanto na defesa inicial quanto na modulação da imunidade adaptativa subsequente, sua função pode se tornar exacerbada ou desregulada em pacientes infectados por malária, principalmente nos casos de malária grave. Estudos recentes têm elucidado mecanismos imunológicos específicos, como a hiperativação de neutrófilos, a regulação de citocinas como a interleucina-10 (IL-10) e a interleucina-4 (IL-4), e a dinâmica das células T e B, que estão diretamente associados a manifestações clínicas graves da doença, incluindo alterações neurológicas, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e colapso circulatório. Os achados demonstram que o descontrole imunológico contribui para a progressão da malária grave, com destaque para o papel ambíguo dos neutrófilos, a dualidade de IL-10 e a importância da IL-4 na modulação da resposta imune.

A imunidade humoral desempenha um papel crucial no controle da malária, embora a proteção adquirida naturalmente seja ineficiente e de curta duração. A resposta imune eficiente contra o parasita envolve a ativação de células B em órgãos linfoides, que se diferenciam em plasmoblastos (PBs) para uma resposta imediata de anticorpos, ou em células B do centro germinativo (GC), que geram células plasmáticas de longa duração (LLPCs) e células B de memória (MBCs), essenciais para a imunidade de longo prazo. No entanto, a infecção por plasmodium prejudica a ativação e diferenciação das células B, principalmente devido à disfunção das células T auxiliares foliculares (Tfh), especialmente as Tfh CXCR3+, que são menos eficazes em estimular células B.

Ademais, o plasmodium desenvolveu múltiplos mecanismos de evasão, como polimorfismo antigênico, regulação negativa de genes do hospedeiro e inibição de células imunes, dificultando a criação de vacinas eficazes. Esses achados evidenciam os desafios na geração de imunidade duradoura contra a malária e a complexidade das interações entre o parasita e o sistema imune do hospedeiro.

Sistema imune inato na patologia e controle imunológico

A imunopatologia da malária é complexa e envolve interações intrincadas entre o parasita, o hospedeiro humano e a fêmea do mosquito *anopheles*, vetor da doença. As células imunes inatas, incluindo neutrófilos, macrófagos e células dendríticas, desempenham um papel crucial na resposta inicial à infecção, bem como na modulação da imunidade subsequente. Exemplo disso, a reação imune imediata à picada do mosquito na pele humana demonstrou a degranulação de neutrófilos e o recrutamento de células dendríticas e de macrófagos M2 residentes na pele, o que indica uma resposta inflamatória inata inicial. Curiosamente, esse aumento de atividade nas células dendríticas e macrófagos M2 foi acompanhada por uma redução de atividade nas células NK *(natural killers)* e mastócitos 4 horas após a picada. Posteriormente, houve uma mudança na resposta imune representando aumento nas respostas Th2 e ativação das células T CD8+ 48 horas após a picada do mosquito vetor (GUERRERO *et al.*, 2022).

No contexto da malária, o influxo de neutrófilos demonstra papel ambíguo, com evidências demonstrando seu papel protetor e deletério concomitantemente. Ao analisar as respostas transcricionais de hospedeiros humanos em infecções por *plasmodium falciparum,* foi descoberto que a ativação de neutrófilos está envol-

vida na regulação negativa dos genes de hospedeiros na síntese de ribossomos e tradução de proteínas. Em contrapartida, essa atividade neutrofílica exacerbada regula positivamente os genes relacionados à divisão celular do portador. Além disso, a análise de perfil de células imunes mostra que as células dendríticas ativadas e as células T do tipo 2 também são reguladas positivamente, enquanto as células B ativadas, B imaturas e monócitos são reguladas negativamente nos pacientes infectados (ZHANG *et al.*, 2022). Esse turbilhão de induções e repressões à resposta imune podem explicar a esplenomegalia, doenças do tecido conjuntivo por ação de macrófagos residentes e, inclusive, a anemia autoimune característica de portadores da doença.

Com relação às citocinas, destaca-se o papel da interleucina 10, produzida principalmente por células B, mastócitos e monócitos ativados. Em meta-análise recente, descobriu-se elevação dos níveis dessa citocina e consequentemente de sua função anti-inflamatória e imunossupressora (SORNSENEE *et al.*, 2023). Os altos níveis de IL-10 destacaram-se em pacientes com malária grave em relação à forma mais branda, particularmente em infecções por *plasmodium falciparum* e *plasmodium knowlesi*. Embora essa citocina seja tipicamente considerada protetora da malária, sua superexpressão pode suprimir as respostas imunes, desencadeando uma fragilidade do sistema imune como um todo. Curiosamente, o estudo descobriu uma associação paradoxal entre esses altos níveis e a malária grave por *plasmodium vivax*, sugerindo um papel regulatório distinto nesta infecção específica. Tais achados destacam a complexa interação entre o controle imunológico mediado pelas reações pós-infecção da doença e, também, demonstram potenciais implicações para estratégias de intervenção direcionadas.

Ressalta-se, ainda, a interleucina-4 (IL-4), uma citocina pleiotrópica que desempenha um papel crucial na regulação da resposta imune e que é produzida por células T auxiliares do tipo 2 (Th2), basófilos, mastócitos e eosinófilos ativados. Essa interleucina atua inibindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF-alfa e IL-6, além de modular a produção de outras citocinas e influenciar a diferenciação das células T, contribuindo para uma resposta imune orquestrada e equilibrada, mantendo a homeostase imunológica. Com relação a isso, durante a infecção grave de malária, pesquisadores encontraram baixa nos valores médios dessa proteína em relação às infecções mais brandas, as quais mantinham valores semelhantes aos das pessoas não infectadas. (KOTEPUI *et al.*, 2022). Logo, a inibição de IL-4 em pacientes com malária grave desenvolve um ambiente mais propício para respostas inflamatórias exacerbadas, compatíveis com sintomas de danos teciduais encontradas nessa fase, como, por exemplo, alterações neurológicas, problemas respiratórios, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada, acidose e colapso circulatório com hipotensão e choque.

Sistema imune adaptativo na malária

A imunidade humoral é vital para restringir infecções pelos parasitas causadores da malária. A imunidade adquirida naturalmente contra a malária age de maneira ineficiente e a proteção é relativamente curta. Apesar dos anticorpos destinados contra múltiplos estágios do ciclo de vida do parasita serem essenciais para o controle da patologia, também é notável que a infecção por *plasmodium* pode subverter a produção de respostas de anticorpos de alta afinidade, e que o NAI (imunidade naturalmente adquirida) é obtido apenas após infecções repetidas em regiões endêmicas (ROGERS *et al.*, 2021).

As respostas imunes humorais são iniciadas quando células B ingênuas em órgãos linfoides secundários, como o baço, os gânglios linfáticos e as amígdalas, e são ativadas após a ligação e internalização do antígeno. O reconhecimento do antígeno proteico pelo receptor de células B (BCR) inicia uma cascata de eventos de sinalização e alterações na expressão gênica que facilitam o tráfego de células B, a apresentação do antígeno e as interações com células T auxiliares CD4 +. Após a interação com células T auxiliares e estimulação subsequente por meio de moléculas coestimulatórias e citocinas, as células B ativadas podem se comprometer com ao menos uma das duas linhagens que exibem destinos e funções diferentes: células plasmáticas secretoras de anticorpos de curta duração e baixa afinidade, também conhecidas como plasmoblastos (PBs), ou células B do centro germinativo (GC) que normalmente passam por maturação de afinidade BCR e se diferenciam ainda mais em células B de memória (MBCs) ou células plasmáticas de longa duração secretoras de anticorpos de alta afinidade (LLPCs).

Brevemente, após uma infecção ou imunização, as PBs estão entre as primeiras células a secretar anticorpos. Assim, as PBs produzem uma resposta imediata de anticorpos que pode restringir a disseminação do patógeno antes do início e organização total das respostas das células B do GC, o que pode levar longos períodos, meses, para amadurecer integralmente. Mesmo que as PBs atuem como um "espaço reservado" funcional enquanto as respostas das células B do GC se desenvolvem, a superexpansão dessas células tem sido conectada a intensas respostas de interferon e a resultados adversos em diversas doenças infecciosas, particularmente aquelas definidas por desregulação imunológica e hiperprodução de citocinas.

Em oposição, as células B do GC se envolvem em interações sustentadas com células auxiliares CD4 funcionalmente distintas, conhecidas como auxiliares foliculares T (Tfh). As respostas GC consistem em uma "zona escura" onde ocorre a proliferação de células B e a maturação de afinidade BCR (hipermutação somática) e uma "zona clara" onde as células B GC são selecionadas para sobrevivência baseadas em sinais produzidos pelas células Tfh e interações antígeno-BCR. O resultado líquido da dinâmica complexa que ocorre no GC é a diferenciação em LLPCs, localizados na medula óssea e que foram relatados como secretores de anticorpos por anos, ou MBCs que permanecem no baço ou nos gânglios linfáticos, residem na medula óssea ou trafegam continuamente entre os gânglios linfáticos e a corrente sanguínea de modo que estejam a postos para responder brevemente ao antígeno após desafio secundário. Associados, LLPCs e MBCs são os principais responsáveis pela memória humoral de longo prazo e pela proteção mediada por anticorpos contra desafios secundários.

Diversos mecanismos abordando efeitos diretos e indiretos na ativação e diferenciação de células B foram propostos para descrever o desenvolvimento ineficiente de imunidade humoral depois da infecção por *plasmodium*. Um coletivo proeminente de potenciais mecanismos indiretos envolve respostas modificadas ou prejudicadas de células T auxiliares em pessoas infectadas por *plasmodium*. A interação entre células Tfh e células B ativadas em centros germinativos do baço e linfonodos é crítica para o desenvolvimento de LLPCs e MBCs e, portanto, à formação de imunidade humoral de longo prazo.

Estudos recentes identificaram duas populações distintas de células Tfh no sangue coletado de crianças infectadas por *plasmodium*, diferenciadas por sua expressão CXCR3. Dessas duas

populações, o subconjunto Tfh CXCR3 + foi posteriormente descoberto como impulsionado por fortes respostas imunes pró-inflamatórias T auxiliares 1 (Th1) e produção robusta de interferon gama durante a infecção por *plasmodium*. Essas células Tfh CXCR3 + (semelhantes a Th1) são abundantes no contexto da infecção por *plasmodium* e parecem menos capazes de estimular células B *ex vivo*, sugerindo que a ativação das células B nos centros germinativos é prejudicada durante a infecção por *plasmodium* devido à função aberrante das células Tfh.

Em consonância com esses achados, estudos controlados de infecção por malária humana mostraram que a ativação das células T auxiliar 2 (Th2)- Tfh está associada à amplitude funcional e magnitude dos anticorpos do parasita, enquanto a ativação Th1- Tfh está associada ao desenvolvimento de PB, o que pode restringir o desenvolvimento de imunidade de longa duração.

Mecanismos de evasão do *plasmodium*

Para sobreviver em seus hospedeiros sem serem atacados, os parasitas da malária (*plasmodium*) desenvolveram diversas estratégias de evasão. Por possuírem estágios sanguíneos, que ocorrem dentro dos eritrócitos, os parasitas encontram uma vantagem pela ausência de núcleo em tais glóbulos, que consequentemente não tem a expressão de genes imunes. Desse modo, os invasores evitam mecanismos de defesa intracelulares, como reconhecimento por receptores das células hospedeiras ou autofagia. Entretanto, ainda há possibilidade de reconhecimento a partir de proteínas do *plasmodium* encontradas na superfície dos eritrócitos (SU *et al*., 2025).

Outro mecanismo de evasão envolve o polimorfismo antigênico do parasita, variando a expressão de suas proteínas de superfície com alelos polimórficos e genes multicópia. Uma das proteínas polimórficas é a PfEMP1, com cerca de 60 cópias de genes var (gene de antígeno variante), que possibilitam ligações com vários ligantes em células endoteliais, induzindo a inibição imunológica e evitando a eliminação do parasita pelo baço (BELACHEW, 2018). Tal mecanismo é um grande obstáculo para a criação de vacinas eficazes para a malária. Ademais, o parasita tem a capacidade de realizar a regulação negativa dos genes do hospedeiro, inibindo a ativação de células B e T, além de causar exaustão das células T durante a infecção, gerando o aumento da expressão de marcadores de exaustão e senescência. O *plasmodium* também evita o ataque do sistema imune pelo bloqueio da ligação de novos anticorpos e pela inativação de macrófagos e de células NK. Assim, esses mecanismos atuam em conjunto, caracterizando uma evasão sistemática.

CONCLUSÃO

Este capítulo teve como objetivo abordar a relação entre a infecção da malária e a resposta do sistema imune do organismo infectado. Identificou-se que a resposta imune coordenada é essencial para a proteção contra a doença e eliminação efetiva do parasita, em uma orquestra entre imunidade inata e adaptativa, com a atuação de diversos atores como linfócitos T CD4 +, IL-10, linfócitos B, entre outros tantos fatores. Ademais, observou-se que, apesar de avanços significativos na compreensão dessa interação de sistemas, ainda persistem lacunas relevantes, especialmente em relação ao impacto de fatores genéticos e ambientais menos estudados. Essas lacunas representam uma oportunidade para futuras investigações aprofundarem a base fisiopatológica da doença e ampliarem as possibilidades terapêuticas.

Para o avanço do conhecimento, sugere-se o desenvolvimento de estudos que analisem

mais aprofundadamente o mecanismo de evasão do plasmodium, tendo em vista que é um tópico escasso no meio acadêmico, além de ter importância como um impeditivo ao desenvolvimento de uma vacina. Consoante a disso, estudos longitudinais que explorem a dualidade dos neutrófilos e o papel ambíguo de IL-10 podem significar um avanço no entendimento da relação entre esses componentes e o quadro clínico da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELACHEW, E.B. Immune response and evasion mechanisms of plasmodium falciparum parasites. Journal of Immunology Research, v. 2018, p. 6529681, 2018. doi: 10.1155/2018/6529681.

GUERRERO, D. *et al.* Evaluation of cutaneous immune response in a controlled human in vivo model of mosquito bites. Nature Communications, v. 13, 2022. doi: 10.1038/s41467-022-34534-9.

HILL, A.V. *et al.* The immune response to malaria. The Journal of Immunology, v. 198, p. 266, 2017. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00344-4.

KOTEPUI, K.U. *et al.* A systematic review and meta-analysis of blood interleukin-4 levels concerning malaria infection and severity. Malaria Journal, v. 21, p. 217, 2022. doi: 10.1186/s12936-022-04237-z.

MARSH, K. *et al.* Malaria: pathogenesis and clinical syndromes. The Lancet, v. 390, p. 2123, 2018.

ROGERS, K.J. *et al.* Anti-malarial humoral immunity: the long and short of it. Microbes and Infection, v. 23, p. 104807, 2021. doi: 10.1016/j.micinf.2021.104807.

SORNSENEE, P. *et al.* Relation between increased IL-10 levels and malaria severity: a systematic review and meta-analysis. Tropical Medicine and Infectious Disease, v. 8, 2023. doi: 10.3390/tropicalmed8010035.

SU, X. *et al.* Malaria: factors affecting inhibition to enhance vaccine efficacy. PLoS Pathogens, v. 21, e1012853, 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. World malaria report 2023. Geneve: World Health Organization, 2023.

WILSON, D. *et al.* The pathogenesis of severe malaria. Malaria Journal, v. 14, p. 1, 2015.

ZHANG, X. *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals the immune cell landscape in malaria. Nature Communications, v. 13, 2022.