

# *Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias*

EDIÇÃO V

## Capítulo 8

# MALÁRIA: IMUNOPATOLOGIA E CONTROLE IMUNOLÓGICO

ALEXANDRE CARRILHO BENTES BEZERRA VALE<sup>1</sup>  
DIEGO SCHERER SFREDDO<sup>1</sup>  
EDUARDO FAYET LORENZON VECCHI<sup>1</sup>  
GUILHERME SALZANO SILVA<sup>1</sup>  
ISADORA CRISTYNE PARISE<sup>2</sup>  
JOÃO VITOR DA ROCHA ROBASKI<sup>1</sup>  
JOÃO VITOR REBELATTO BIANCHI<sup>2</sup>  
JULIA GIARETTA<sup>2</sup>  
LUCAS RODRIGUES DE MORAES<sup>4</sup>  
LORENZO FONTOURA BRASIL BARCELLOS<sup>3</sup>  
LUÍS EDUARDO NUNES CALDEIRA<sup>1</sup>  
PEDRO HENRIQUE RIBEIRO TEIXEIRA<sup>1</sup>  
PIETRA DIONISI DE CARVALHO<sup>2</sup>  
VINÍCIUS SILVA TARRAGÔ CARVALHO<sup>1</sup>  
YASMIN YMAY GIRARDI<sup>2</sup>

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
2. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).
3. Discente – Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
4. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

*Palavras-chave*  
Malária; Plasmodium; Controle Imunológico.

DOI

10.59290/978-65-6029-234-5.8

**EP** EDITORA  
**PASTEUR**

## INTRODUÇÃO

A malária é uma doença conhecida desde os primórdios da humanidade, sendo descrita em antigos relatos como febres cíclicas de origem desconhecida. O nome da enfermidade vem do italiano *mal'aria*, que significa "ar ruim", uma alusão à crença de que o ar dos pântanos era responsável pelo seu surgimento. Hoje se sabe que esses ambientes favorecem a reprodução dos mosquitos do gênero *Anopheles*, os principais vetores dos parasitas do gênero *Plasmodium*. A infecção ocorre quando esses parasitas invadem e destroem as hemácias, liberando substâncias que desencadeiam febre e outros sintomas. O quadro clínico pode variar de manifestações brandas, como febre e calafrios, a complicações graves, incluindo anemia severa e falência de órgãos. Dentre as espécies causadoras da doença em humanos, *Plasmodium falciparum* é o mais perigoso, enquanto *P. vivax* e *P. ovale* podem permanecer dormentes no organismo, levando a recaídas após um período sem sintomas (DUFFY *et al.*, 2024).

Anualmente, a malária é responsável por cerca de meio milhão de mortes em todo o mundo, com a maior parte dos casos ocorrendo no continente africano. O diagnóstico da doença é tradicionalmente realizado por meio da análise microscópica de esfregaços sanguíneos corados com Giemsa, método que pode ser complementado por testes rápidos para maior eficiência. Para infecções não complicadas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso de terapias baseadas em artemisinina, enquanto os casos graves, geralmente causados por *Plasmodium falciparum*, requerem tratamento com artesunato intravenoso. Esse protocolo é especialmente importante para grupos vulneráveis, como crianças, gestantes e indivíduos que vivem em regiões endêmicas (SHAHBODAGHI & RATHJEN, 2022).

Neste capítulo, são revisados os principais fatores que influenciam a gravidade da doença, abordando a genética das interações entre o hospedeiro e o parasita, os mecanismos de evasão do sistema imunológico e as estratégias que podem ser adotadas para aprimorar a resposta imunológica do hospedeiro. Entender essas estratégias é fundamental para criar novas formas de tratamento e vacinas, visando aumentar o controle clínico e epidemiológico da malária.

## METODOLOGIA

Este capítulo constitui uma revisão narrativa da literatura realizada durante o mês de outubro de 2024. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed/MEDLINE, focando em artigos das áreas de parasitologia e imunologia que tratassem de imunopatologia da malária. A estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed foi: ("Malaria" [ti] OR "Plasmodium Infection" OR "Plasmodium Infections" OR "Paludism" OR "Remittent Fever" OR "Marsh Fever") AND ("Immunology" [ti] OR "Immune Response" OR "Immune Responses" OR "Immune Process" OR "Immune Processes"). Para a busca no PubMed, os critérios de inclusão incluíram artigos publicados nos últimos cinco anos, alinhados com o tema proposto e que abordassem aspectos clínicos da malária, as respostas imunológicas do organismo e novas soluções imunológicas para a doença.

Além disso, foram consultadas diretrizes e *guidelines* recentes da OMS e foram realizadas pesquisas pontuais, sem aplicação de filtros específicos, para coleta de informações adicionais quando necessário, bem como a investigação de artigos citados nas referências encontradas. Artigos fora do escopo central do estudo foram excluídos da análise.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Apresentação clínica e diagnóstico

A malária tem apresentação clínica variada e é usualmente classificada como assintomática, não complicada e grave. Sintomas iniciais costumam aparecer de 7 a 10 dias após a infecção inicial através da picada do mosquito *Anopheles* e são inespecíficos: febre baixa, calafrios, dor muscular, cefaleia, fadiga e desconforto abdominal (principalmente em crianças). Os paroxismos constituem um sintoma clássico da malária e ocorre após a hemólise de hemácias invadidas por *Plasmodium spp.*, sendo caracterizados por picos de febre, calafrios e tremores que ocorrem em intervalos regulares. Esse sintoma é sugestivo de infecção por *P. vivax* e *P. ovale*. Apesar da descrição de diversas anormalidades clínicas, a maioria dos pacientes com malária não complicada apresentará raros achados físicos além de febre, mal-estar geral, anemia leve e eventualmente esplenomegalia (indicador de infecções repetidas). Icterícia é comum em adultos mesmo em casos não complicados, regredindo geralmente em 1 a 3 semanas. A febre pode alcançar 40 °C e ser acompanhada de taquicardia e *delirium* (LOSCALZO *et al.*, 2024; PHILLIPS *et al.*, 2017). Um fator importante na apresentação clínica da malária é a endemicidade da região.

Malária deve ser suspeitada em caso de febre e exposição relevante, seja por ser residente em área de risco ou por viagem à região endêmica. Em áreas endêmicas, crianças com palidez palmar ou anemia também devem ser investigadas. Define-se o diagnóstico com sintomas consistentes com malária e um teste diagnóstico positivo, como microscopia de luz de esfregaços de sangue e testes rápidos. No caso de uma investigação negativa e persistência da suspeita, deve-se realizar testes por mais dois dias consecutivos (WHO, 2024).

Já a malária grave é definida pela parasitemia de *P. falciparum* associada à consciência prejudicada, fraqueza generalizada, convulsões múltiplas, acidose, hipoglicemia, anemia grave, insuficiência renal, icterícia, edema pulmonar ou choque. Essas manifestações são resultado do fenômeno da citoaderência, caracterizado por eritrócitos parasitados que se aderem ao endotélio de pequenos vasos sanguíneos, resultando em pequenas isquemias, vazamentos capilares e disfunção orgânica (WHO, 2014). HIV e desnutrição predis põem o desenvolvimento dessa forma de malária.

A malária cerebral pode ocorrer em decorrência da malária grave e é uma encefalopatia difusa simétrica. Ela se apresenta com comprometimento de consciência, convulsões e delírios, podendo evoluir para coma. Relevante para o diagnóstico diferencial, manifestações neurológicas focais são incomuns. Idade, gravidez, desnutrição, genética e história de esplenectomia são fatores de risco importantes. Oftalmoscopia e exames de fundo de olho podem revelar hemorragias retinianas, manchas discretas de opacificação da retina, papiledema e descoloração de um segmento da retina. Convulsões são especialmente comuns em crianças com esta apresentação, ocorrendo em 50% dos casos contra 10% em adultos. Apesar da possibilidade de regressão, déficits neurológicos ocorrem em 10% das crianças após resolução da infecção, entre eles: hemiplegia, paralisia cerebral, cegueira cortical, surdez e deficiência cognitiva (RANQUE *et al.*, 2005).

Infecções durante o período gestacional são uma das principais causas de morte materna em áreas endêmicas e estão associadas a uma maior incidência de anemia, hipoglicemia e - em áreas de transmissão instável - parasitemia de alto grau por *P. falciparum* complicada. Sofrimento fetal, trabalho de parto prematuro, morte fetal e baixo peso ao nascer são comuns. A malária

congênita apresenta-se em menos de 5% dos recém-nascidos de mães infectadas. Em áreas de transmissão estável, é comum que gestantes infectadas permaneçam assintomáticas apesar da alta concentração de hemácias parasitadas na circulação placentária (BRABIN *et al.*, 1990; MCGREGOR *et al.*, 1983).

### **Mecanismo fisiopatológico**

*Estágio exoeritrocitário (fase assintomática)*

A infecção e transmissão da malária ocorrem quando fêmeas do mosquito *Anopheles*, portadoras de certas espécies do parasita *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*), inoculam esporozoítos na corrente sanguínea humana. Esses esporozoítos, que são a forma infecciosa do parasita, migram rapidamente para o fígado, onde invadem hepatócitos por meio da interação com receptores específicos, como os de trombospondina e properdina. Essa fase, conhecida como estágio exoeritrocitário, geralmente é assintomática. No caso do *Plasmodium vivax*, a invasão dos hepatócitos e, posteriormente, dos eritrócitos, depende da ligação ao antígeno do grupo sanguíneo Duffy, o que explica a resistência natural de populações da África Ocidental, onde esse antígeno é ausente (KUMAR *et al.*, 2023).

No interior dos hepatócitos, os parasitas da malária multiplicam-se, liberando até 30 mil merozoítos (formas haploides assexuadas) quando cada hepatócito infectado sofre ruptura. Durante a infecção por *P. falciparum*, a ruptura ocorre em 8 a 12 semanas, tipicamente (KUMAR *et al.*, 2023). As variações *P. vivax* e *P. ovale*, por sua vez, são capazes de se desenvolver em hipnozoítos dentro dos hepatócitos. Estas são formas latentes do parasito que conferem, a estas espécies, a capacidade de provocar recidivas da doença semanas a meses após a infecção inicial (LOSCALZO *et al.*, 2024).

*Estágio eritrocitário (fase sintomática)*

Os parasitas entram nos eritrócitos por meio de interações específicas entre ligantes e receptores, mediadas por proteínas presentes na superfície do parasita, que se ligam a receptores nos eritrócitos maduros ou nos reticulócitos (eritrócitos imaturos) do hospedeiro (PHILLIPS *et al.*, 2017). Após serem liberados do fígado, os merozoítos do *Plasmodium* aderem à superfície dos eritrócitos por meio de uma molécula semelhante à lectina, que se liga a resíduos de ácido siálico nas glicoforinas. Em seguida, invadem as células por penetração ativa na membrana. Dentro dos eritrócitos, os parasitas se desenvolvem em um vacúolo digestivo envolto por membrana, onde degradam a hemoglobina por meio de enzimas secretadas (KUMAR *et al.*, 2023).

No estágio de invasão eritrocitária, ocorrem alterações importantes na membrana das hemácias do hospedeiro. O parasita provoca a deformação da membrana do eritrócito ao modificar suas propriedades de transporte e ao expor proteínas críticas para a superfície. Uma destas proteínas, altamente prevalente em casos de infecção por *P. falciparum*, é a proteína PfEMP1 (*plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1*), que, ao ser exposta na superfície do eritrócito infectado, promove a adesão deste ao endotélio venular e capilar (citoaderência), a outros eritrócitos infectados (aglutinação) ou a hemácias não infectadas (rosetas). Esses processos conferem elevada patogenicidade à espécie *P. falciparum*, sendo responsáveis por manifestações clínicas isquêmicas graves, como aquelas verificadas na malária cerebral (LOSCALZO *et al.*, 2024).

Os trofozoítos são o primeiro estágio do parasita dentro dos eritrócitos infectados e possuem uma massa única de cromatina (KUMAR *et al.*, 2023). Então, multiplicam-se em taxas que vão de 6 a 20 vezes a cada 48 ou 72 horas

(a depender da espécie do plasmódio), passando a se denominar esquizontes. Ao final do ciclo de vida intraeritrocítico, o parasita já ocupa a maior parte do eritrócito, tendo depletado cerca de dois terços da sua hemoglobina. Então, o eritrócito se rompe, liberando 6 a 30 merozoítos-filhos, capazes de reiniciar o processo de invasão em novos eritrócitos. O quadro sintomático inicia-se quando o plasmódio atinge densidade de aproximadamente 50 merozoítos por  $\mu\text{L}$  de sangue (LOSCALZO *et al.*, 2024). O processo de digestão da hemoglobina libera heme, uma substância tóxica para o parasita. Para neutralizar esse efeito, o heme é polimerizado em hemozoína, um cristal insolúvel frequentemente chamado de pigmento malárico, que pode ser observado como um pigmento azul na microscopia de luz. No entanto, o mecanismo exato pelo qual o parasita facilita essa polimerização ainda não é completamente compreendido (PHILLIPS *et al.*, 2017).

Embora a maioria dos parasitas da malária no interior dos eritrócitos desenvolva-se em merozoítos, alguns deles desenvolvem-se em formas sexuadas, denominadas gametócitos, que infectam o mosquito quando ele se alimenta de sangue. É por meio desse mecanismo que o ciclo biológico do parasita se perpetua (LOSCALZO *et al.*, 2024).

A maior patogenicidade do *Plasmodium falciparum* em comparação com outras espécies de *Plasmodium* deve-se a características únicas que amplificam sua capacidade de causar doença grave. Diferente de espécies como *P. vivax*, que infectam principalmente reticulócitos (uma fração menor de eritrócitos), o *P. falciparum* pode invadir e se replicar em eritrócitos de qualquer idade, ampliando significativamente seu reservatório de replicação. Além disso, o *P. falciparum* induz a formação de rosetas e o sequestro de eritrócitos infectados no

endotélio vascular, mediado por proteínas adesivas como a PfEMP1. Essa proteína se liga a receptores endoteliais (como CD36, ICAM-1 e E-selectina), bloqueando o fluxo sanguíneo e causando isquemia tecidual, o que está associado a complicações graves, como a malária cerebral. Adicionalmente, proteínas ligadas a GPI liberadas pelo parasita estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a resposta imune e causando danos teciduais. Esses mecanismos combinados explicam por que o *P. falciparum* é o principal responsável por casos graves e mortes por malária (KUMAR *et al.*, 2023; PHILLIPS *et al.*, 2017).

## **Resposta imunológica**

### *Imunidade inata e adaptativa*

A primeira linha de defesa do organismo humano contra infecções é física: a pele. Anticorpos presentes na derme e na epiderme atuam por meio de mecanismos que inibem a motilidade dos esporozoítos (RÉNIA & GOH, 2016). Por causa disso, aproximadamente 50% dos esporozoítos ficam retidos no sítio de inoculação (GUILBRIDE *et al.*, 2012).

No estágio pré-eritrocitário, que se inicia com a inoculação dos esporozoítos na corrente sanguínea, a resposta imune é mediada por células e por anticorpos específicos para proteínas encontradas na membrana plasmática desses parasitos, sendo a proteína CSP (*circumsporozoite protein*) a mais importante. Esses anticorpos atuam neutralizando proteínas necessárias para o transporte dos parasitos para dentro das células hepáticas, e também são capazes de sinalizar esporozoítos livres e hepatócitos infectados para a atividade fagocitária de células NK, NKT e células De Kupffer (BELACHEW, 2018). No fígado, as células T CD8+ desempenham papel central na resposta imunológica contra a malária. Elas são as principais produtoras de interferon- $\gamma$ , citocina pró-inflamatória

que promove a ativação de macrófagos e a consequente fagocitose e destruição de hepatócitos infectados (ABBAS *et al.*, 2023; BELACHEW, 2018).

O estágio eritrocitário inicia-se com a invasão dos eritrócitos pelo parasito. Nessa fase, anticorpos e células T são os principais agentes imunológicos contra merozoítos livres e esquizontes (intraeritrocitários), respectivamente. A imunidade adquirida contra a malária - especialmente a *P. falciparum*, espécie mais patogênica - é majoritariamente dependente do papel exercido por anticorpos IgG sensíveis às proteínas PfEMP1, que são expressas na membrana de eritrócitos infectados (HVIID *et al.*, 2022). Os anticorpos atuam por meio da opsonização dos parasitos, sinalizando-os para a rota fagocítica ou para a inibição da invasão de hemácias. As células T, especialmente T CD4+, assumem papel relevante ao liberar citocinas pró-inflamatórias que promovem a atividade de macrófagos. Células NK também estão envolvidas na resposta imune devido à produção e liberação de interferon- $\gamma$  e enzimas como perforina e granzima, moléculas citotóxicas envolvidas na morte celular do parasito (BELACHEW, 2018). Durante a fase eritrocítica, a liberação dos merozoítos na corrente sanguínea em decorrência do rompimento de hemácias induz as células do hospedeiro a produzir citocinas como o TNF, que promove episódios febris (KUMAR *et al.*, 2023).

A resposta imune também se expressa contra a fase sexuada do parasito: o gametócito. Anticorpos, com o auxílio do sistema complemento, cascata enzimática que compõe a defesa inata, promovem a lise e impedem a captura e maturação pelo mosquito *Anopheles*, interrompendo, assim, o ciclo biológico do parasito. Outros mecanismos imunológicos presentes no

hospedeiro não humano também têm papel importante no combate ao *plasmodium spp.* (BELACHEW, 2018).

#### *Imunidade mediada por padrões congênitos*

A infecção por malária, ao longo do tempo, exerceu importantes pressões seletivas na evolução do genoma humano, produzindo, em alguns casos e regiões, padrões congênitos que foram capazes de mediar a interação parasita-hospedeiro, conferindo maior proteção ao infectado e atenuando manifestações clínicas da doença (PHILLIPS *et al.*, 2017). A distribuição geográfica das talassemias, da anemia falciforme, das hemoglobinas C e E, da ovalocitose hereditária e da deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) apresenta notável semelhança com a da malária *Plasmodium falciparum* antes da implementação de medidas de controle. Indivíduos heterozigotos para a hemoglobina S (HbA/S) apresentam um risco seis vezes menor de evolução para formas graves da malária falciparum e estão mais protegidos contra infecções bacterianas secundárias. O crescimento do *P. falciparum* é prejudicado em eritrócitos contendo hemoglobina S sob baixas tensões de oxigênio, enquanto aqueles infectados e contendo hemoglobinas S ou C demonstram menor citoaderência, devido à redução na exposição da adesina PfEMP1 na superfície celular. Nos heterozigotos HbA/E, a multiplicação do parasita encontra-se diminuída em altas densidades parasitárias. Na ovalocitose, a maior rigidez dos eritrócitos dificulta a invasão dos merozoítos, criando um ambiente intraeritrocitário desfavorável ao parasita. A deficiência de G6PD, por sua vez, oferece alguma proteção contra formas graves de *P. falciparum*, mas seu efeito protetor é ainda mais significativo contra infecções por *P. vivax* (LOSCALZO *et al.*, 2024).

### Mecanismos de evasão do parasito

A cada ano, cerca de 212 milhões de pessoas são infectadas pela malária, resultando em aproximadamente 429 mil mortes, sendo que *Plasmodium falciparum* responde por quase a totalidade dos casos fatais. A agressividade desse parasita está associada à sua notável habilidade de escapar da resposta imunológica, tanto dentro do mosquito *Anopheles*, seu vetor, quanto no organismo humano. Investigar os mecanismos pelos quais ele evita a ação do sistema imune é fundamental para aprimorar estratégias de controle da doença e para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes (WALKER & ROGERSON, 2023).

No mosquito vetor, *Plasmodium falciparum* consegue escapar das defesas imunológicas principalmente por meio do gene *Pfs47*, que bloqueia a apoptose regulada pela via JNK, um mecanismo essencial para conter a infecção. Além disso, a interação dos gametócitos com proteínas do sistema imune do mosquito impede a ativação de respostas que poderiam eliminar o parasita. O *Pfs47* atua protegendo os gametócitos ao suprimir a produção de proteínas que induzem a morte celular ao inativar mecanismos de defesa, como a geração de peróxidos, garantindo assim a continuidade do ciclo de transmissão para o ser humano.

No organismo humano, *P. falciparum* adota estratégias distintas de evasão imunológica durante suas fases hepática e eritrocitária. No fígado, os esporozoítos utilizam a proteína CSP para evitar a destruição por células como os hepatócitos e as células de Kupffer, que normalmente desempenham um papel fundamental na eliminação de patógenos. A CSP desencadeia a produção de cAMP nas células de Kupffer, reduzindo a formação de radicais livres e atenuando a resposta inflamatória, o que facilita a passagem dos esporozoítos até os hepatócitos,

onde permanecem protegidos dentro de uma vacúola parasitófora.

Na fase eritrocitária, o parasita emprega mecanismos como a variação antigênica e o sequestro de hemácias para escapar do sistema imunológico. Proteínas como a PfEMP1, presentes na membrana dos glóbulos vermelhos infectados, possuem diversas variantes, dificultando o reconhecimento pelos anticorpos do hospedeiro. Além disso, essas proteínas promovem a adesão das hemácias infectadas ao endotélio, impedindo sua remoção pelo baço. Outro mecanismo de evasão é a formação de rosetas, onde hemácias parasitadas se agrupam com células não infectadas, dificultando a ação do sistema imune. O parasita também interfere na função de células imunes como os macrófagos, inibindo a produção de intermediários de oxigênio reativo, essenciais para sua eliminação (BELACHEW, 2018).

A capacidade de *Plasmodium falciparum* de escapar do sistema imunológico envolve múltiplos mecanismos sofisticados, que garantem sua permanência prolongada no hospedeiro e dificultam a criação de tratamentos eficazes e vacinas. O estudo contínuo desses processos é fundamental para aprofundar a compreensão sobre a sobrevivência e a transmissão do parasita, além de possibilitar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas capazes de contornar essas barreiras imunológicas (MOUNWENDA *et al.*, 2024).

### Vacinas

A malária foi a primeira doença parasitária humana para a qual se desenvolveu um imunizante. Em 2021, a OMS recomendou oficialmente a vacina RTS,S (Mosquirix), seguida da vacina R21 em 2023. Ambas têm como alvo a proteína de superfície CSP (*circumsporozoite protein*) dos esporozoítos do protozoário e atuam contra *Plasmodium falciparum*. A RTS,S

é recomendada para crianças a partir dos 5 anos de idade em áreas de moderada a alta transmissão e reduziu a mortalidade por todas as causas em 13% em testes da fase IV do ensaio clínico.

As vacinas aprovadas atualmente são classificadas como pré-eritrocíticas porque tem como alvo os esporozoítos. A proteína-alvo CSP tem múltiplas funções na biologia do parasito, que incluem motilidade na pele para acessar e penetrar os vasos sanguíneos, além da invasão de hepatócitos. Sua abordagem proporcionou uma redução de 36% de malária em um período de 48 meses. Alguns fatores que impactaram a eficácia foram tratamento precoce da parasitemia, supressão imune por coinfeções e desnutrição.

É importante destacar, no entanto, que o contexto brasileiro permitiu o uso das vacinas atuais no país. Apesar de o *P. falciparum* ser

responsável por infecções graves de malária, o Brasil tem como maior agente o *P. vivax*. Outras limitações incluem a redução da proteção em um ano, o que requer uma reaplicação anual. A proteção é incompleta e a eficácia varia com a intensidade da transmissão e a temporalidade das imunizações em relação às temporadas de maior transmissão. Ambas as vacinas são indicadas apenas para crianças, o que exclui populações vulneráveis à doença, como gestantes e idosos. Pesquisas atuais buscam abordar a malária através de abordagens por múltiplos estágios do ciclo de vida do protozoário e que sejam eficientes contra uma variedade maior de espécies do *Plasmodium*. Além disso, adjuvantes podem auxiliar a refinar a resposta imunológica (DUFFY *et al.*, 2024).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K. *et al.* Imunologia celular e molecular. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- BELACHEW, E.B. Immune response and evasion mechanisms of *Plasmodium falciparum* parasites. *Journal of Immunology Research*, 2018. doi: 10.1155/2018/6529681.
- BRABIN, B.J. *et al.* Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 84, p. 11, 1990. doi: 10.1080/00034983.1990.11812429.
- DUFFY, P.E. *et al.* Malaria vaccines: a new era of prevention and control. *Nature Reviews Microbiology*, v. 22, p. 756, 2024. doi: 10.1038/s41579-024-01065-7.
- GUILBRIDE, D.L. *et al.* Malaria's deadly secret: a skin stage. *Trends in Parasitology*, v. 28, p. 142, 2012. doi: 10.1016/j.pt.2012.01.002.
- HVIID, L. *et al.* No sweet deal: the antibody-mediated immune response to malaria. *Trends in Parasitology*, v. 38, p. 428, 2022. doi: 10.1016/j.pt.2022.02.008.
- KUMAR, V. *et al.* Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.
- LOSCALZO, J. *et al.* Medicina interna de Harrison. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.
- McGREGOR, I.A. *et al.* Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 77, p. 232, 1983. doi: 10.1016/0035-9203(83)90081-0.
- MOUWENDA, Y.D. *et al.* Immune responses associated with protection induced by chemoattenuated PfSPZ vaccine in malaria-naive Europeans. *JCI Insight*, v. 9, e170210, 2024. doi: 10.1172/jci.insight.170210.
- PHILLIPS, M. *et al.* Malaria. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.50.
- RANQUE, S. *et al.* Familial aggregation of cerebral malaria and severe malarial anemia. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 191, p. 799, 2005. doi: 10.1086/427238.
- RÉNIA, L. & GOH, Y.S. Malaria parasites: the great escape. *Frontiers in Immunology*, v. 7, 2016. doi: 10.3389/fimmu.2016.00463.
- SHAHBODAGHI, S.D. & RATHJEN, N.A. Malaria: prevention, diagnosis, and treatment. *American Family Physician*, v. 106, p. 270, 2022.
- WALKER, I.S. & ROGERSON, S.J. Pathogenicity and virulence of malaria: sticky problems and tricky solutions. *Virulence*, v. 14, 2023. doi: 10.1080/21505594.2022.2150456.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Guidelines for malaria. World Health Organization, 30 nov. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>. Acesso em: 22 mar. 2025.