

## ARTIGO DE REVISÃO

**QUAL O PAPEL DO SISTEMA IMUNE NAS MORTES POR MALÁRIA?****WHAT IS THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN MALARIA DEATHS?**Gabriel Ferraz Campos Basílio<sup>1</sup>, Lucília Fraissat Santana<sup>1</sup>, Matheus Moreira<sup>1</sup>.**RESUMO**

A malária é um dos principais problemas de saúde pública do mundo, causando mais de um milhão de mortes a cada ano. No Brasil, os casos se concentram, principalmente, na região norte do país. A doença é causada por parasita de ciclo biológico complexo que pode causar diferentes reações imunes no organismo. Essa resposta imune leva a manifestações leves ou graves da doença. O objetivo deste trabalho é abordar o papel do sistema imune na fisiopatologia da malária e suas complicações. Visando assim, definir a melhor abordagem a ser seguida pelas novos trabalhos em terapêutica da malária.

**Palavras-chave:** malária; sistema imune; fisiopatologia; complicações.

**ABSTRACT**

Malaria is one of the leading global health issues; it causes more than a million deaths each year. In Brazil, malaria cases are mainly concentrated in the north region of the country. The disease is caused by a complex biological cycle parasite which can cause different immune reactions in the body. This immune response leads to mild or severe manifestations of the disease. The objective of this work is to address the role of the immune system in the pathophysiology of malaria and its complications. In this way, we can define the best approach to new research in malaria therapy.

**Keywords:** malaria; immune system; physiopathology; complications.

 **ACESSO LIVRE**

**Citação:** Basílio GFC, Santana LF, Moreira M (2019) Qual o papel do sistema imune nas mortes por malária? Revista de Patologia do Tocantins, 6(1): 58-62.

**Instituição:** <sup>1</sup>Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil.

**Autor correspondente:** Gabriel Ferraz Campos Basílio;  
gabriel.basilio@gmail.com

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 06 de maio de 2019.

**Direitos Autorais:** © 2019 Basílio et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## INTRODUÇÃO

A malária é um dos principais problemas de saúde pública do mundo. Estima-se que ela atinja mais de 330 milhões de pessoas nas áreas subtropicais e tropicais e causem mais de um milhão de mortes a cada ano, sendo a maioria das vítimas, crianças. No Brasil, a maioria dos casos de malária se concentra na região Amazônica, nos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. O agente etiológico da Malária pertence ao filo Apicomplexa, família Plamodiidae, gênero Plasmodium. Quatro espécies parasitam o homem: Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malarie, p. ovale. Dentre os quais o Plasmodium falciparum causa a forma mais grave da doença. (1,2)

O parasita apresenta um ciclo biológico complexo. Em linhas gerais, inicia-se quando esporozoítos são inoculados nas vítimas pela fêmea do mosquito de gênero Anopheles. A infecção pode ocorrer também em transfusões sanguíneas, compartilhamento de seringas, acidentes de laboratório e infecção congênita. Os esporozoítos podem entrar em células hospedeiras sem nelas se desenvolverem, até que infectem um hepatócito. No hepatócito, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos. Estes se multiplicam assexuadamente dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente merozoítos. Os merozoítos poderão invadir os eritrócitos dando início ao ciclo eritrocítico. O merozoíto se multiplica por esquizogonia dando origem a novos merozoítos infectantes. Depois os merozoítos podem se diferenciar em gametócitos que realizarão reprodução sexuada caso voltem para o organismo do vetor, dando origem a novos esporozoítos, fechando o ciclo. (1,2)

A doença age em períodos de incubação variando de acordo com a espécie do plasmódio. O acesso malárico coincide com a ruptura das hemácias ao final da esquizogonia, a periodicidade dos sintomas coincide com a duração do ciclo eritrocítico. Somente o ciclo eritrocítico assexuado é responsável pela patogenia e manifestações clínicas. (1,2)

Os mecanismos determinantes da doença estão intimamente relacionados com a resposta imune do organismo à presença do parasita. Dentre elas, podemos destacar os seguintes fenômenos patogênicos: destruição dos eritrócitos parasitados; toxicidade resultado da liberação de citocinas; sequestro de eritrócitos parasitados na rede capilar, no caso do P. falciparum; lesão capilar por decomposição de imunocomplexos, no caso do P. malarie; entre outros. (1)

O objetivo deste trabalho é abordar o papel do sistema imune na fisiopatologia da malária e suas complicações, visando assim, mostrar o caminho a ser seguido pelas novas pesquisas na terapêutica da malária.

## DESENVOLVIMENTO

Estudos mostram que o P. falciparum tem a habilidade de induzir células T reguladoras durante o estágio sanguíneo inicial da infecção. A grande produção do TGF- $\beta$  e a presença de células T reguladoras CD24+CD25+FOXP3 - T regs - estão associados com o aumento do parasito no organismo. As células T reg executam suas funções através do contato direto com outra célula ou através das citocinas imunoreguladoras IL-10 e TGF- $\beta$ . O grande aumento na produção do TGF- $\beta$  inibiria a

produção de citocinas pró-inflamatórias e diminui a resposta imune antígeno-específica, possibilitando o progresso da infecção. O parasita consegue modular a resposta imune do organismo ao seu favor, favorecendo a supressão inicial necessária para a sua rápida multiplicação. (5)

Observa-se que nos estágios iniciais da doença, há um quadro de imunossupressão (5,6) que favorece a implantação e o desenvolvimento da doença. No entanto, nos estágios graves da doença, observa-se a hiperexpressão do sistema imune, evoluindo para uma imunopatogenia que é a principal responsável nas mortes por malária.

Tanto as citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 e FNT) quanto as anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13 e FTC $\beta$ ) executam um papel importantíssimo no sucesso da resposta imune. As citocinas IL-12 - citocina produzida após a ativação de macrófagos e a apresentação de antígenos por APCs, estimulam a diferenciação de células T CD4 em Th1, ativa célula NK, T CD8 e aumento a sua citotoxicidade - e TGF- $\beta$ 1 - imunossupressora - regulam o balanço entre citocinas pró e anti inflamatórias e seus níveis se mostraram reduzidos em casos graves de malária. Estudos mostraram que a administração de recombinações de TGF- $\beta$  em ratos com malária aumentaram o tempo de sobrevivência destes enquanto que a administração de anticorpos para o TGF- $\beta$  aumentou a gravidade da doença, então o TGF- $\beta$  pode ter uma função importante na prevenção da malária grave, já que ele tem um papel de imunossupressão. (7)

Nos locais endêmicos, as principais síndromes que levam aos riscos de vida são: acidose metabólica que leva a angústia respiratória, a malária cerebral e a anemia grave, malária placentária e choque. (4)

Essas síndromes têm o mesmo ponto de partida. Inicialmente, os eritrócitos infectados aderem aos receptores das células endoteliais vasculares - ICAM1, VCAM1, CD36, CD31, E selectina - através das proteínas de membrana dos eritrócitos 1 - EMP1 - codificadas pelos parasitas. Isso possibilita ao parasita de fugir da filtração esplênica e isso provoca uma concentração de parasita em órgãos alvo. Se esses eritrócitos infectados se concentrarem em capilares cerebrais, a malária pode progredir para um quadro de malária cerebral, que é caracterizada por coma, complicações neurológicas. O sequestro dos eritrócitos nesses capilares causa perturbações de fluxo que eventualmente conduzem a uma obstrução e consequentemente hipóxia do tecido nervoso adjacente e hemorragias. (3,4)

No entanto, só o sequestro de eritrócitos não é suficiente para o desenvolvimento da malária cerebral, ainda há o sequestro de plaquetas e leucócitos em uma resposta inflamatória. Não se sabe ainda qual a sequência de sequestro para o desenvolvimento da malária cerebral, mas uma sequência provável é essa: primeiro as hemácias infectadas aderem à microvasculatura cerebral e continua o ciclo do Plasmodium. Depois vai ocorrer o rompimento das hemácia e liberação dos merozoítos. Esses merozoítos apresentam em sua membrana e liberam toxinas e substâncias associadas a patógenos e isso vai provocar a resposta inflamatória. Então inicia-se uma resposta aguda que envolve a ativação do endotélio e a liberação de citocinas pró inflamatórias e quimiocinas o que resulta no aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial. Com o passar do tempo, os

ciclos se multiplicam, aumentando o número de parasitas, da adesão de hemácias infectadas, inflamação e moléculas de adesão. As moléculas associadas a patógenos vão ativar as células NKT que vai modular a diferenciação das células CD4+ em células Th1 ou Th2, e as quimiocinas vão recrutar monócitos e ativar neutrófilos. Os monócitos se diferenciam em macrófagos vasculares que vão ser ativados por antígenos, essa ativação é amplificada pelo interferon , e aumenta a produção de quimiocinas e citocinas liberadas sistemicamente. Depois de muitos ciclos células T e células T CD8+ se envolvem liberando mais citocinas e quimiocinas possibilitando a indução de lesão moduladas por perfurinas no endotélio. Junto com os macrófagos presos, as plaquetas são sequestradas e participam da alteração da função endotelial. Mais micropartículas de plaquetas, linfócitos e células endoteliais são liberadas disseminando os efeitos pró inflamatórios e pró coagulantes. Então pode acontecer a lesão do endotélio, com uma hemorragia perivascular, lesão axonal, mudanças metabólicas e em neurotransmissores. (4)

Os linfócitos são importantes no desenvolvimento da malária cerebral, já que ratos com deficiência de receptores - TCR ou de IFN- e seu receptor, eram resistentes a malária cerebral e linfócitos que tiveram o CTLA-4 - antígeno de membrana que regula o linfócito negativamente - bloqueado exacerbou a malária cerebral. (4)

Outra síndrome que podem ocorrer durante a infecção de malária é a malária placentária. Mulheres, principalmente as residentes em áreas de endêmicas, em suas primeiras gravidez estão predispostas. A malária placentária resulta em recém nascidos com baixo peso e restrição do crescimento intrauterino, o que pode estar associado a produção de hormônio de crescimento debilitada, diminuição no transporte de nutrientes e desregulação da angiogênese. Como a mãe em áreas endêmicas se torna imune a doença, a infecção é local, apenas. A malária placentária ocorre devido à aderência de hemácias infectadas nos receptores CSA e ácido hialurônico expressos em células endoteliais principalmente da placenta. Assim como na malária cerebral, a malária placentária está associada a grande migração de macrófagos para a placenta e a grande expressão de quimiocinas. A adesão das hemácias infectadas no sincitiotrofoblasto e a grande produção de mediadores pró inflamatórias compromete suas funções (endócrinas e de transporte) - IL-1 $\beta$  produzido em altos níveis pelos monócitos/ macrófagos impede o transporte de nutrientes, acúmulo de monócitos está associado aos baixos níveis de fator de crescimento semelhante a insulina 1, a interrupção da angiogênese parece estar associada a ativação do complemento. (3,4)

Uma das principais consequências da malária grave é a anemia. A anemia é causada por 3 causas fundamentais: a destruição de hemácias infectadas e não infectadas, a supressão da eritropoiese e a deseritropoiese. A destruição de hemácias não infectadas ocorre numa proporção de aproximadamente 10x1 em relação a hemácias infectadas. As hemácias infectadas sofrem lise após o ciclo intra-eritrocítico do parasita se completar e devido a opsonização e remoção dessas células. Já as hemácias não infectadas sofrem de uma pequena deformação devido a grande reposição dessas células, e a grande ativação dos monócitos/macrófagos leva ao aumento da ação fagocítica e a grande perda de hemácias no

baço. Além disso, há o aumento da deposição de imunoglobulinas e moléculas do complemento sobre essas células, o que aumenta a captação pelos macrófagos. (3,6)

A constante ativação dos monócitos/macrófagos leva à grande produção de mediadores pró-inflamatórios. Entre esses mediadores podemos destacar o TNF- $\alpha$  e o óxido nítrico que estão relacionados com a supressão da eritropoiese na medula óssea. Além disso, estudos mostram que os macrófagos estão diretamente relacionado com a eritropoiese e durante a infecção por malária suas funções são interrompidas. Foi mostrados que os macrófagos da medula óssea são responsáveis pela ligação de eritroblastos na eritropoiese e pela transferência de ferro para esses eritroblastos, possibilitando a formação do grupo heme das hemácias. No entanto, na malária os altos níveis de hepcidina (A hepcidina é um hormônio produzido pelo fígado que controla os níveis plasmáticos de ferro por regular a absorção intestinal, os estoques hepáticos e a liberação do ferro reciclado da hemoglobina pelos macrófagos.) e IL-6 (um estimulador da hepcidina) desregula a hemostasia do ferro e promove o sequestro de ferro pelos macrófagos e bloqueia a sua transferência, interrompendo uma fase essencial para a eritropoiese. (3)

Já a deseritropoiese está associada a uma anormalidade nos precursores eritroides, o que compromete toda a linhagem hematopoiética. Esse fenômeno tem sido associado a hemozoína (um produto formado pela digestão de hemoglobina pelo parasita na fase eritrocítica). Os macrófagos digerem a hemozoína mas quando há uma densa quantidade de macrófagos contendo hemozoína, isto afeta os precursores eritróide. É possível que os macrófagos com hemozoína na medula óssea produzam mediadores solúveis que interrompam o desenvolvimento dos precursores eritróides. (3)

A angústia respiratória caracterizada pela hiperventilação e respiração profunda é uma complicação comum na malária grave. Ela acontece frequentemente como um mecanismos de compensação para uma acidose metabólica que acontece devido a grande produção e baixo metabolismo de ácidos lácticos. Ainda pode estar associado com a febre, anemia, hipovolemia, produtos do metabolismo do parasita, diminuição da função hepática, deposição de hemácias infectadas na vasculatura pulmonar e outros. A causa mais comuns de acidose metabólica em crianças é a hipovolemia que pode estar presente na malária grave devido a um excesso de perda de fluidos, insuficiência hemodinâmica, obstrução intravascular, o que leva a uma cascata de eventos relacionados a uma diminuição do retorno venoso e pressão venosa, diminuição do débito cardíaco, estase e deficiência no processo de perfusão de órgãos vitais. No entanto, a expansão sanguínea não é sempre recomendável pois pode piorar a disfunção miocárdica, piora uma hipertensão intracraniana e favorecer edemas e hemorragias. (9)

Fazem parte ainda do quadro de malária grave a insuficiência renal, a hipoglicemia, a coagulação intravascular disseminada e a disfunção hepática. (9)

A infecção pelo Plasmodium conduz a uma resposta inflamatória, dependente de fatores genéticos e estado imunológico e nutricional do hospedeiro, por isso os sintomas e a evolução para a malária grave é bem 'pessoal'. É possível fazer um paralelo entre a malária grave e o choque séptico. No

choque séptico, a ativação do sistema imune resulta em cinco mecanismos básicos: lesão vascular e ativação endotelial, aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação patológica, disfunção miocárdica, ativação da coagulação. Na malária, observa-se a disfunção miocárdica, aumento da atividade pró coagulativa, a lesão endotelial, além da hipovolemia, obstrução vascular com agregações de hemácias e características mais específicas da malária grave. (9)

## COMENTÁRIOS

Observa-se que a grande maioria dos casos de malária se desenvolvem de forma branda, um pequeno percentual chega a atingir as formas graves da doença. Este fato está ligado à espécie do Plasmodium e à resposta do organismo ao parasita, configurando a imunopatogenicidade na malária grave. Por isso é interessante que seja feito um diagnóstico rápido e eficiente para que a doença não se desenvolva para os patamares de maior gravidade que têm um tratamento muito mais complicado e riscos de vida. Como os sintomas são pouco específicos são necessários recursos laboratoriais para outros testes e sempre levar em consideração à origem e viagens do paciente. E caso necessite, começar o tratamento mesmo antes da confirmação da doença. (2)

A malária severa vem sendo associada a altos níveis de citocinas pró inflamatórias como o TNF alfa, IL6, IL1, ITF gama e baixo nível de citocinas anti-inflamatórias como o TGF beta. Portanto, a imunossupressão pode ser um fator importante na prevenção e tratamento na malária grave. No entanto, ela deve ser estudada cautelosamente já que os leucócitos e as citocinas pró-inflamatórias apresentam uma função patológica mas também de proteção na malária. A ativação regulada de células T e os níveis regulados de ITF gama estão relacionados com a destruição do patógeno e a imunidade. (10) A simples estimulação de TGF beta teria uma função generalizada no organismo, expondo o indivíduo tanto a novas infecções quanto a proliferação do próprio Plasmodium no seu organismo, levando a uma hiperparasitemia. Como vimos anteriormente, o parasita se usa de uma imunossupressão inicial para proliferar, e o grande número de parasitas causa uma anemia grave no indivíduo, doenças hepáticas e novas citoaderências.

A melhor saída para a cura da doença é a manutenção de um equilíbrio entre as citocinas inflamatórias para controlar a parasitemia e citocinas anti-inflamatórias para contralar a imunopatogenia. Para isso, é necessário investir em pesquisas que descubram como ocorre exatamente a interação dos parasitas com os leucócitos e quais os receptores específicos envolvidos para então formular medicamento ou terapia que aja sobre essa interação mantendo o equilíbrio da ativação do sistema imune. Talvez a patologia esteja na hiperexpressão de coestimuladores então é interessante estudar a ação de receptores como o CD36 e o CD40L e outros na malária.

Ainda não foi produzido uma vacina eficiente na prevenção da malária. Isso por causa do complexo ciclo de vida do parasita e devido ao sucesso do parasito no escape à resposta imune. Mas o organismo humano consegue desenvolver uma resposta imune adquirida lentamente perante um ambiente de progressiva exposição e contato com o antígeno em regiões endêmicas (1), isso nos leva a acreditar

que possamos simular essa exposição e formular uma vacina. O organismo age exatamente no ponto de partida das síndromes que podem levar a riscos de vida, o organismo desenvolve anticorpos contra antígenos do próprio parasita na infecção e contra os antígenos expressos na membrana dos eritrócitos infectados. Devido a grande variação gênica do Plasmodium o organismo constantemente produz novos anticorpos adquirindo um grande repertório de anticorpos contra o parasita.

Portanto, as pesquisas devem seguir esse ponto. O organismo consegue produzir anticorpos específicos contra a invasão dos eritrócitos e contra a citoaderência, que são as causas da anemia grave que mata principalmente crianças e da malária cerebral que mata mais adultos, respectivamente. A identificação desses anticorpos e suas ações pode ser útil para o desenvolvimento de anti-maláricos eficientes para casos de malária grave, e a identificação dos inúmeros antígenos pode ser eficiente para o desenvolvimento de uma ou muitas vacinas para induzir gradativamente a imunidade do indivíduo. Devem haver antígenos fundamentais para o desenvolvimento do ciclo do parasita que podem ser usados para a formulação de uma vacina de boa performance.

A produção da vacina é importante porque os indivíduos com o primeiro contato com a doença, principalmente adultos, tem mais chances de desenvolver a malária grave. Isso porque as células do sistema inato - macrófagos, células NK, células T  $\gamma\delta$  e granulócitos fagocitários - produzem grande quantidade de IFN gama junto com as células de memória pré-existentes - contra *Toxoplasma gondii*, toxina tetânica, adenovirus, mycobacterium, streptococcus, e antígenos fúngicos - de maneira cruzada que também reagem à infecção. Já a exposição ao Plasmodium induz uma diferenciação das células T específicas contra a infecção que suprime as reações cruzadas. (10)

Portanto, é necessário entender a dupla ação do sistema imunológico na Malária para que possamos prosseguir para um tratamento efetivo contra a malária. Novos fármacos e estratégias devem surgir para tratar e controlar a progressão da malária grave. No entanto, o maior progresso acontecerá quando entendermos completamente as relações do parasita com o sistema imune e conseguirmos modular a resposta do sistema imune para que ela prossiga de maneira regulada para a erradicação do parasita e a cura da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) David Pereira Neves. Parasitologia humana 11ª edição. 2009.
- (2) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2009. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Disponível em : [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria\\_diag\\_man\\_ual\\_final.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria_diag_man_ual_final.pdf)
- (3) Caroline Lin Lin Chua, Graham Brown, John A. Hamilton, Stephen Rogerson, Philippe Boeuf. Monocytes and macrophages in malaria: protection or pathology?. 2013. Disponível em : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142189>
- (4) Louis Schofield1 and Georges E. Grau. Immunological processes in malaria pathogenesis. 2005. Disponível em : <http://www.nature.com/nri/journal/v5/n9/full/nri1686.html>.
- (5) Walther M, Tongren JE, Andrews L, Korbel D, King E, Fletcher H, Andersen RF, Bejon P, Thompson F, Dunachie SJ et al.: Upregulation of TGF-beta, FOXP3, and CD4 + CD25+ regulatory T

- cells correlates with more rapid parasite growth in human malaria infection. Disponível em : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761305002451>.
- (6) Urban, B.C.a, Ferguson, D.J.P.b, Pain, A.a, Willcox, N.a, Plebanski, M.c, Austyn, J.M.d, Roberts, D.J. Plasmodium falciparum infected erythrocytes modulate the maturation of dendritic cells. 1999. Disponível em : <http://www.nature.com/nature/journal/v400/n6739/abs/400073a0.html>
- (7) Sansanee C. Chaiyaroja, Acleus S.M. Ruttab, Kedsuda Muenthaisonga, Pramuan Watkinsa, Mathukon Na Ubola, Sornchai Looareesuwan. Reduced levels of transforming growth factor- $\beta$ 1, interleukin-12 and increased migration inhibitory factor are associated with severe malaria. 2004. Disponível em : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X03002766>.
- (8) Oscar K Kai1 and David J Roberts. The pathophysiology of malaria anaemia: where have all the red cells gone? 2008. Disponível em : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2538540/>
- (9) Kathryn Maitland, Charles R.J.C. Newton. Acidosis of severe falciparum malaria: heading for a shock? 2005. Disponível em [http://www.cell.com/trends/parasitology/abstract/S1471-4922\(04\)00282-X](http://www.cell.com/trends/parasitology/abstract/S1471-4922(04)00282-X).
- (10) K. ARTAVANIS-TSAKONAS, J. E. TONGREN and E. M. RILEY. The war between the malaria parasite and the immune system: immunity, immunoregulation and immunopathology. 2003. Disponível em : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2249.2003.02174.x/full>