

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO

Giulia Benazzi Ferreira da Costa

ESTUDO IMUNOPATOGÊNICO DA MALÁRIA CEREBRAL

Rio de Janeiro

2012

Giulia Benazzi Ferreira da Costa

ESTUDO IMUNOPATOGÊNICO DA MALÁRIA CEREBRAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas

Orientador: Flávio Henrique Marcolino da Paixão

Rio de Janeiro

2012

Giulia Benazzi Ferreira da Costa

ESTUDO IMUNOPATOGÊNICO DA MALÁRIA CEREBRAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio em  
saúde com habilitação em Análises Clínicas

Aprovado em \_\_ / \_\_ / \_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Simone Goulart Ribeiro – EPSJV

---

Fernanda Nunes Santos – ENSP

---

Flávio Henrique Marcolino da Paixão - EPSJV

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela graça de alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, Edgar e Andréa, pela compreensão, apoio, paciência e amor incondicionais.

À minha madrinha e tia, Adriana, por me apoiar e amar em todos os momentos.

Às minhas amigas Anny Fontes, Crislainy Pellegrine, Julia Barbalho, Marina de Moraes, Thayanne de Oliveira e Natália Baranda pelo companheirismo e paciência ao longo destes três anos.

Aos meus queridos amigos da turma de Análises Clínicas 2009, pela diversão e aprendizado.

Ao meu orientador Flávio Paixão, pelos saberes, apoio, confiança e enorme paciência.

A todas as outras pessoas, amigos e conhecidos que, de alguma forma, contribuíram para que eu realizasse este sonho, agradeço.

## RESUMO

Este trabalho aborda os aspectos imunopatológicos da malária, com ênfase na forma mais grave da doença, a malária cerebral. Relata os aspectos básicos da doença, como histórico e epidemiologia, além de discutir algumas das formas graves da malária que podem estar associadas à malária cerebral, como a anemia severa, o comprometimento pulmonar agudo e a insuficiência renal. O trabalho analisa como a resposta imunológica do hospedeiro pode estar ligada a gravidade da infecção na malária cerebral, a partir da revisão de artigos e livros especializados nas áreas de imunologia e parasitologia. Conclui que há uma ligação entre o quadro de malária cerebral e a resposta imunológica do hospedeiro, ainda que os mecanismos pelos quais a resposta imunológica contribui para a patogênese da doença ainda não estejam esclarecidos. Por fim ainda faz um alerta sobre a necessidade de mais pesquisas sobre a doença para que seja possível o desenvolvimento de terapias e fármacos mais eficazes.

Palavras-chave: Aspectos imunopatológicos. Malária cerebral. Gravidade. Infecção

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 2.1.1 Mapa das áreas de risco de transmissão de malária.....	11
Ilustração 2.1.2 Mapa da ocorrência de malária por <i>P. falciparum</i> .....	11
Ilustração 2.1.3 Ciclo de vida dos plasmódios.....	12
Ilustração 3.1.1 – Adesão de eritrócitos infectados por <i>P. falciparum</i> .....	19
Ilustração 3.2.1 – Invasão de hemácias por parasitos da malária.....	21
Ilustração 4.1 – A BHE e suas possíveis alterações durante a malária.....	27

## LISTA DE SIGLAS

BHE Barreira Hematoencefálica

CD Células Dendríticas

EVR Espaço de Virchow-Robin

GPI Glicofosfatidilinositol

IFN Inteferon

IFN- $\gamma$  Interferon Gama

IRA Insuficiência Renal Aguda

MC Malária Cerebral

NK *Natural Killers*

NO Óxido Nítrico

PAMPs Padrões Moleculares Associados aos Patógenos

SNC Sistema Nervoso Central

Th1 T helper 1

Th2 T helper 2

TNF Fator de Necrose Tumoral

TNF- $\alpha$  Fator de Necrose Tumoral Alfa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
1.2 OBJETIVOS.....	9
1.2.1 Objetivo Geral.....	9
1.2.2 Objetivos Específicos.....	9
<b>2 ASPECTOS GERAIS, HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA</b> .....	10
2.1 ASPECTOS GERAIS.....	10
2.2 HISTÓRICO.....	13
2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	15
<b>3 A MALÁRIA E SUAS COMPLICAÇÕES</b> .....	18
3.1 O SEQUESTRO DE ERITRÓCITOS.....	18
3.2 OS PRODUTOS METABÓLICOS DO PARASITO.....	19
3.3 ANEMIA SEVERA.....	20
3.4 COMPROMETIMENTO PULMONAR AGUDO.....	23
3.5 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA.....	24
<b>4 A MALÁRIA CEREBRAL</b> .....	25
4.1 O SNC E A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA.....	25
4.2 AS CÉLULAS T E O INTERFERON GAMA.....	27
4.3 O FATOR DE NECROSE TUMORAL E AS CÉLULAS DENDRÍTICAS.....	28
4.4 OS MACRÓFAGOS E O ÓXIDO NÍTRICO.....	29
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	30
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença febril aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium* (OMS, 2011). Ela ocorre predominantemente no hemisfério Sul, devido ao clima quente e existência de extensas áreas alagadas e úmidas, como florestas tropicais e pântanos. Esta característica epidemiológica da doença está intimamente relacionada com sua forma de transmissão, que acontece através do repasto sanguíneo das fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* (REY, 2008). A malária é considerada uma doença negligenciada, devido à população por ela atingida viver em regiões menos desenvolvidas do planeta (FOYE Apud FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

A malária cerebral (MC) constitui um acometimento específico desta doença, que atinge principalmente crianças e é o principal causador de mortes de crianças de até 5 anos (QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, 2008). Ela causa danos ao sistema nervoso central, o que pode levar a prejuízo para diversas partes do organismo. Há suspeitas de que em países que ocupam a faixa endêmica da malária, pessoas tenham sido internadas em hospitais psiquiátricos apresentando quadros de perturbação psíquica devido às lesões no tecido nervoso causadas pela MC. Ainda hoje, não existem teorias que expliquem completamente a patogênese da doença. Entretanto estudos vêm aos poucos esclarecendo aspectos importantes da doença, dando margem à elaboração de teorias consistentes sobre como ela ocorre.

Há duas teorias que tentam demonstrar como a malária cerebral acontece. A primeira constitui a teoria da obstrução mecânica dos capilares do cérebro devida à aglomeração de hemácias parasitadas neste. De acordo com esta teoria, a obstrução desses capilares causaria hipóxia, isto é, falta de oxigênio nas células cerebrais, levando ao dano no tecido nervoso. A segunda teoria também admite a adesão de hemácias não parasitadas ao endotélio capilar, mas atribui o dano do tecido nervoso não à falta de oxigênio, mas sim a um processo inflamatório local produzido pelo sistema imune como forma de eliminar os parasitos (QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, 2008).

O tema do trabalho foi escolhido devido às estatísticas que apontam o grande número de casos de malária no planeta. Segundo estas, enorme parcela da população mundial sofre de malária e quase metade da população mundial está sob o risco de contrair a doença (OMS, 2011) o que configura esta patologia como problema de saúde mundial e que deve, portanto, ter atenção proporcional à sua importância endêmica.

Entretanto, analisando o aspecto social da malária, vê-se que por acometer a população de áreas menos desenvolvidas, não há muitos investimentos por parte da indústria farmacêutica na pesquisa por tratamentos mais eficazes e de menor custo. Como no mundo que segue a lógica do capital, o lucro é a motivação para a pesquisa científica, a malária tornou-se uma doença negligenciada, e a demanda da sociedade por melhor qualidade de vida, negada.

Este trabalho teve por objetivo investigar os aspectos imunopatogênicos da malária cerebral, isto é, ele procurou investigar o quanto a resposta imunológica do hospedeiro pode estar relacionada à gravidade da infecção, especificamente no caso da malária cerebral. Para isto foi realizada a revisão bibliográfica de artigos científicos, livros e bancos de dados especializados na área de parasitologia e imunologia.

Diante de tal conjuntura, este trabalho objetivou reunir os principais conceitos e teorias acerca dos aspectos imunopatogênicos da malária cerebral, pois somente conhecendo as interações entre parasito e hospedeiro é possível o desenvolvimento de fármacos e terapias mais eficientes no combate à malária.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Estudar os aspectos imunopatogênicos da malária cerebral

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Analisar os aspectos epidemiológicos da malária causada por *P. falciparum* dando principal enfoque à malária cerebral;
- Estudar e conhecer as principais células e moléculas envolvidas na resposta imune à malária;
- Descrever a malária cerebral, observando as relações existentes ou não entre esta forma clínica da malária e a resposta imune do hospedeiro.

## 2 ASPECTOS GERAIS, HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

### 2.1 ASPECTOS GERAIS

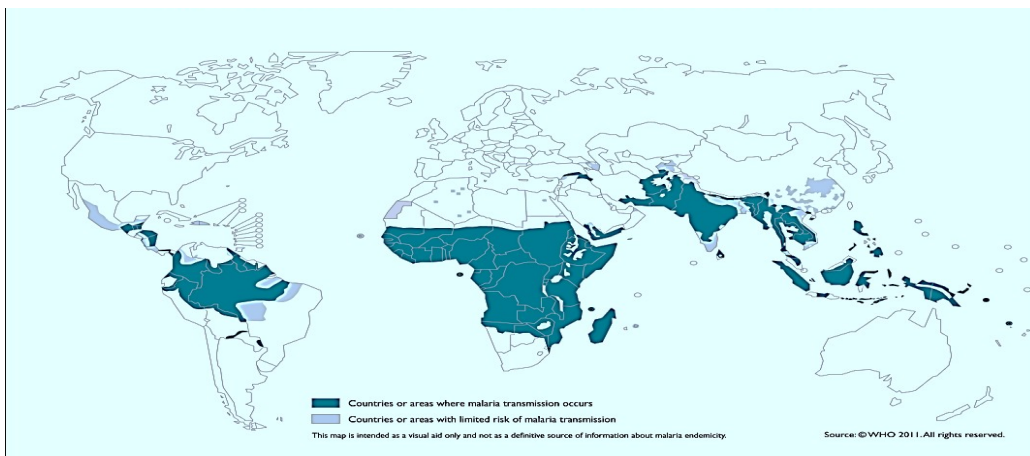
A infecção malárica caracteriza-se por surtos febris com intervalos de tempo específicos, que coincidem com o período de rompimento de grande quantidade de hemácias, simultâneo a sensação de frio extremo seguida de sensação de calor extremo, dor no corpo e cansaço (REY, 2008). Há, entretanto, as formas graves da malária que apresentam sintomatologia diferenciada e podem ou não, causar maiores danos ao organismo hospedeiro. De acordo com Rey (2008) dentre as formas graves mais importantes desta infecção, vale citar: a anemia grave; o edema agudo do pulmão; a insuficiência renal; e a malária cerebral.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) ocorrem aproximadamente 500 milhões de casos da malária ao ano sendo que 2,5 milhões deles evoluem para óbito, em sua maioria crianças de até 5 anos de idade (MHLAGAN; BENTIVOGLIO; KRISTENSSON, 1997). Vale ressaltar que a maior parte dos óbitos ocorre em indivíduos, apresentam quadro clínico de malária cerebral (SCHOFIELD; GRAU, 2005).

No Brasil, os números são menores, mas não menos preocupantes: estima-se que 600 mil novas infecções aconteçam ao ano, sendo 99,9% delas na região conhecida como Amazônia Legal (QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, 2008).. Faz-se importante observar que no Brasil há prevalência de infecções causadas por *P. vivax*, enquanto na África Subsaariana são predominantes infecções por *P. falciparum*, havendo no restante da faixa endêmica de paludismo uma distribuição mais uniforme dos casos entre as demais espécies (REY, 2008).

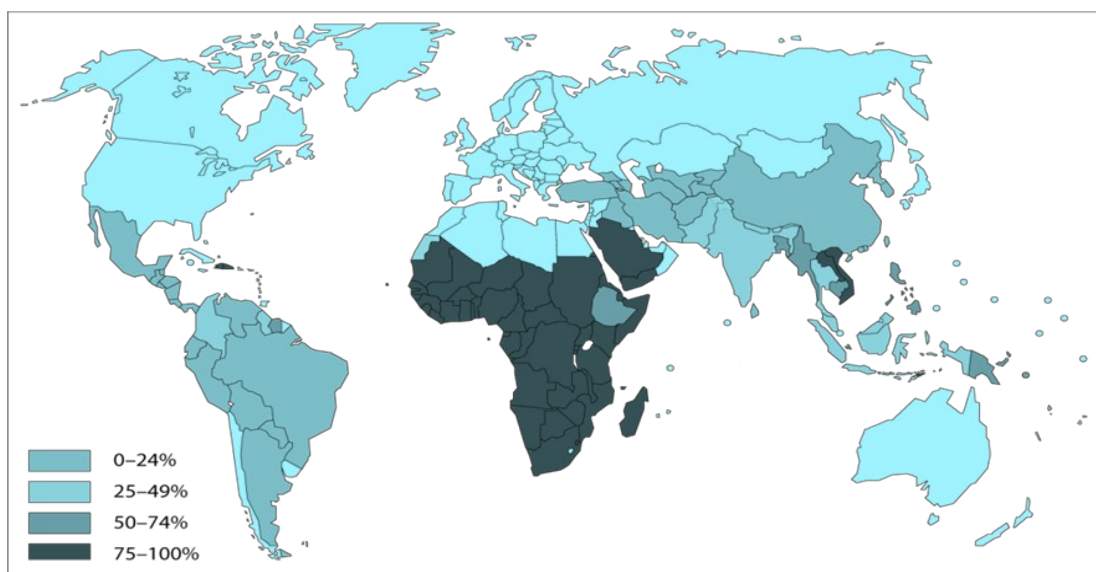
De acordo com as últimas pesquisas realizadas pela OMS em 2004, cerca de 3,2 bilhões de pessoas ao redor do mundo estão sob o risco de contrair malária (CUNICO et al., 2008).

Ilustração 2.1.1 Mapa das áreas de risco de transmissão de malária



FONTE: OMS, 2011a

Ilustração 2.1.2 Mapa da ocorrência de malária por *P. falciparum*



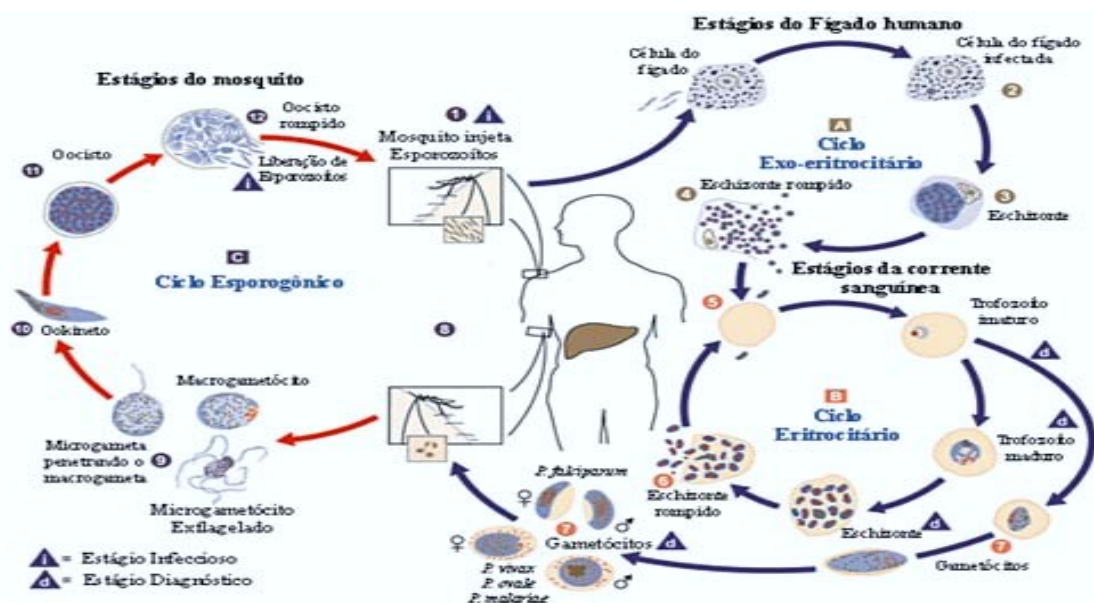
FONTE: OMS, 2011b

Dentre as mais de 100 espécies de plasmódios conhecidas, 50 infectam aves ou répteis e 22 infectam primatas não humanos. Por isso, acredita-se que a malária seja uma doença bem mais antiga que o homem, já que, segundo Rey (2008), os plasmódios têm como característica certa “fidelidade à sua espécie hospedeira”. Em humanos apenas quatro espécies deste protozoário podem causar doença, sendo elas: *P. ovale*, caracterizado por completar seu ciclo em 48h e estar restrito ao continente africano; *P. malariae*, caracterizado por ataques febris a cada 72h por infectar tanto humanos quanto chimpanzés; *P. vivax*, com ciclo de vida de 48h; e

*P. falciparum*. Este último, completa seu ciclo de vida de 36 à 48h e costuma ser o responsável pelas formas graves da doença (REY, 2008).

Rey (2008) ainda menciona que os plasmódios são parasitos digenéticos, isto é, admitem dois hospedeiros: um vertebrado, o homem, e um invertebrado, o mosquito do gênero *Anopheles*. O ciclo evolutivo dos parasitos no hospedeiro vertebrado inicia-se quando, ao realizar o repasto sanguíneo, o mosquito inocula na corrente sanguínea de um indivíduo as formas infectantes do plasmódio, chamadas esporozoítas. Elas ficam acumuladas nas glândulas salivares dos anofelinos e, por isso, são levadas pela saliva até o sangue do hospedeiro.

Ilustração 2.1.3 Ciclo de vida dos plasmódios no hospedeiro vertebrado e invertebrado



FONTE: FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008

Em menos de uma hora os parasitos alcançam o fígado, invadindo os hepatócitos. Neste ponto, os esporozoítas ganham forma arredondada e passam a chamar-se criptozoítas. Estes parasitos dão início ao ciclo de reprodução assexuada do parasito ou ciclo pré-eritrocítico (no caso do *P. falciparum* dura aproximadamente seis dias). Os hepatócitos infectados sofrem alterações, distendem-se e acabam por romper-se liberando novas formas do parasito, os merozoítas. Enquanto parte desses merozoítas é fagocitada pelas células de Kupffer, parte sobrevive e invade as hemácias. Neste ponto inicia-se o segundo ciclo de reprodução assexuada dos plasmódios, o ciclo hemático ou eritrocítico (REY, 2008).

Já parasitando as hemácias, os plasmódios sofrem uma série de transformações até chegarem à forma esquizonte. Aí, eles realizam reprodução assexuada por esquizogonia da qual resultam merozoítas. Estes merozoítas rompem a membrana celular das hemácias e procuram novas hemácias para parasitar. Entretanto, não se sabe por meio de qual processo, o merozoíta divide-se em gametócitos, masculino e feminino. Assim, ao realizar seu repasto sanguíneo em um indivíduo infectado, o mosquito ingere estas formas do parasito que, dentro de seu trato gastrointestinal, sofrem reprodução sexuada com a formação de um zigoto (REY, 2008).

Este zigoto, por sua vez, diferencia-se e forma uma nova estrutura, o oocineto. Por fim, o oocineto, estrutura alongada, sofre algumas alterações, toma o formato arredondado, e passa a chamar-se oocisto. O oocisto, ainda no intestino do anofelino, passa por processo de mitose, dando origem às formas infectantes dos plasmódios, os esporozoítas. Estes se deslocam através da linfa até as glândulas salivares do inseto, de onde serão levadas a repetir todo o ciclo evolutivo do parasito (REY, 2008).

## 2.2 HISTÓRICO

Em virtude da debilidade causada pela doença nos indivíduos acometidos, há indícios de que a malária tenha sido um grave problema para o homem desde a antiguidade (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008). Diversos foram os relatos de filósofos gregos como Homero, Platão, Aristóteles e Horácio, sobre febres relacionadas à malária (BRUCE-CHWATT apud FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008). O primeiro a relacionar a proximidade a locais com água parada e a ocorrência de febres na população foi Hipócrates, assim como os romanos, pioneiros na drenagem dos pântanos. O próprio termo malária provém do italiano mal'aria ou ária cativva que significam “ar ruim”, devido à crença de que a doença era causada pelos ares vindos dos pântanos (CUNICO et al., 2008).

Diversas foram as personalidades históricas que sofreram e/ou morreram de febres comumente associadas à malária: Santo Agostinho, o poeta Dante Alighieri, o sacro imperador romano germânico Carlos V, os reis ingleses James I e Charles II e Alexandre, o Grande foram algumas delas (CELLI, 1925). Este último contraiu a febre quando partia para uma nova campanha com seu exército, que ficou impedido de prosseguir em virtude da sua morte. Em muitas outras ocasiões exércitos foram impedidos de prosseguir pelos surtos de malária, que acabavam por dizimá-los durante a 1ª e 2ª Guerra Mundial. A malária também foi utilizada como arma biológica por Napoleão, em 1809, quando este alagou o interior da

Holanda para induzir um surto de malária, o que debilitou quase 40% das forças inglesas, suas inimigas (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

Acredita-se também que a malária tenha sido um dos fatores determinantes na colonização da América do Norte, dificultando-a por alguns anos (DUFFY apud FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008). Foi através da colonização que os europeus introduziram nas Américas duas espécies de plasmódio: a *P. vivax* e a *P. malariae*, mas foi com a vinda de escravos da África, em 1620, que a espécie *P. falciparum* chegou ao Novo Mundo (RUSSEL apud FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008). Assim, a malária espalhou-se por todo o continente americano, menos pela Nova Inglaterra, pois seus pântanos já haviam sido drenados (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

Mesmo com o grande número de casos de malária durante tanto tempo, somente no século XIX começaram os avanços acerca de conhecimentos sobre a causa da doença. Especificamente em 1880, Charles A. Laveran identificou os parasitos causadores da malária em glóbulos vermelhos (CUNICO et al., 2008). Pouco tempo depois, em 1887, Ronald Ross demonstrou que a transmissão da malária acontecia através de um mosquito. Tais descobertas incentivaram a pesquisa sobre este parasita e seu ciclo de vida que seriam focos do meio científico durante a virada do século.

Em 1897, Ronald Ross finalmente comprovou que a transmissão da malária era feita através do mosquito *Anopheles* (VERONESI apud FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008). Em 1898 Giovanni Battista Grassi, Amico Bignami e Giuseppe Bastianelli relataram a transmissão de malária por *Anopheles claviger* e descreveram os estágios de desenvolvimento do *P. falciparum* e *P. vivax*. Mais tarde em 1900 Grassi apresentou uma monografia na qual detalhava o ciclo de vida dos plasmódios no interior dos mosquitos (CUNICO et al., 2008).

Daí em diante o conhecimento acerca da malária e seu tratamento progrediu devido não somente aos avanços tecnológicos, mas também a necessidade de novos medicamentos, com o surgimento de cepas de parasitos resistentes aos fármacos já conhecidos. Atualmente, o governo dos Estados Unidos tem investido maciçamente em vacinas e pesquisas sobre malária, por exemplo, o Exército Americano, em média, gasta 10 milhões de dólares por ano em pesquisas relacionadas à malária (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA

Conforme dito anteriormente, no caso da malária, os vetores são os mosquitos do gênero *Anopheles*. Mesmo que a este gênero pertençam 380 espécies conhecidas, apenas 30 destas podem transmitir a doença (STANLEY et al., apud FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR 2008). Nas Américas, as principais espécies transmissoras pertencem a dois grupos bastante diferentes entre si, o que significa medidas antianofélicas distintas (REY, 2008).

Segundo Rey (2008) o primeiro dos grupos constitui o subgênero *Nyssorhynchus*, do qual as mais importantes espécies são a: *A. (Nyssorhynchus) darlingi*, cuja área de ocupação original ia do México ao norte da Argentina, não ocorrendo apenas nos estados brasileiros do Rio Grande do Norte e Paraíba. No Brasil esta espécie não é observada no litoral, devido ao alto nível de salinidade das águas, desfavorável ao seu desenvolvimento. São endófilos<sup>1</sup>, mas também é notável seu hábito antropófilo<sup>2</sup>, e são também muito susceptíveis à infecção por plasmódios; *A. (N) aquasalis*, que ocupa uma vasta área de litoral (suporta bem alta salinidade das águas), indo desde São Paulo ao Panamá, além das Antilhas, Costa Rica e Equador. São endófilos, mas picam com mais frequência os animais que os homens (REY, 2008).

Já o segundo grupo, o subgênero *Kerteszia*, cuja espécie mais relevante é a *A. (Kerteszia) cruzii*, já foi um dos mais importantes vetores da malária no Brasil. Compreende uma área que vai de Sergipe ao Rio Grande do Sul, e está presente do planalto às zonas litorâneas do país. Há também a espécie *A. (K) bellator*, que ocorre na costa brasileira – da Paraíba ao Rio Grande do Sul - mas também na Venezuela e em Trinidad. Os dois últimos anofelinos tratados (*A. K. cruzii* e *A. K. bellator*) são extremamente abundantes em decorrência do ambiente extremamente favorável a formação de seus criadouros, mas sua ocorrência nem sempre está associada a casos de malária (REY, 2008).

Na África tropical, Madagáscar, Ilhas Maurício e Península Arábica, o principal vetor é o *Anopheles gambiae*; trata-se, na verdade, de um complexo de seis espécies que morfologicamente são muito semelhantes, mas têm características genéticas e fisiológicas distintas. São elas: *Anopheles gambiae, sensu strictu*, comum em florestas e savana úmida e a mais antropófila das espécies de vetores da malária; *Anopheles arabiensis*, que habita áreas de

---

<sup>1</sup> Mosquito cuja espécie tem por hábito de alimentar-se no interior das habitações humanas

<sup>2</sup> Hábito de certas espécies de mosquito que alimentam –se principalmente ou unicamente de sangue humano

savana seca e é relativamente mais zoófila<sup>3</sup> e exófila<sup>4</sup> que a *A. gambiae sensu strictu*; *Anopheles quadriannulatus*, limitada à África austral e oriental que tem hábitos zoófilos e exófilos, exceto nos planaltos etíope onde apresenta comportamento endófilo; *Anopheles SP*, que ocupa uma floresta, em Uganda, e possui hábito exófilo e zoófilo; *Anopheles melas* que ocupa uma área que vai do Senegal ao Zaire, onde é importante vetor da malária; e, por fim, o *Anopheles merus*, que vive na costa oriental africana. Há também outro anofelino relevante na África, o *Anopheles funestus* que tem por característica ser antropófilo e endófilo (REY, 2008).

Apesar de ocorrer em áreas tropicais e subtropicais, a distribuição da malária não é homogênea, podendo a doença ser classificada como uma endemia ou epidemia (NEVES *et al.*, 2004). Portanto, atualmente, a malária constitui uma doença focal, uma vez que mesmo dentro de um mesmo país ela afeta áreas restritas. Esta diminuição da área de transmissão natural da malária só foi conquistada após o planejamento e execução de uma série de medidas de combate, dentre as quais vale citar a Campanha de Erradicação, nas Américas, patrocinada pela OMS com o apoio da Organização Pan-americana da Saúde e do governo norte-americano (BARATA, 1995).

Há diversas formas de avaliar o perfil epidemiológico de uma doença em dado território. No caso da malária, normalmente,

“a endemicidade de uma região é definida com base no índice esplênico, o qual é determinado pela proporção de crianças entre dois e 10 anos com baço palpável; Hipoendêmica, quando o índice esplênico é inferior a 10%; Mesoendêmica, quando o índice esplênico está entre 11-50%; Hiperendêmica, quando o índice esplênico está entre 51-75%; e Holoendêmica, quando o índice esplênico é superior a 75%.” (NEVES *et al.*, 2004, p.136)

Estas taxas são calculadas com base na observação de certo sintoma da doença, a esplenomegalia. Contudo, é necessário lembrar que este sintoma e, portanto, a malária está relacionada a uma série de fatores que interferem na sua dinâmica de transmissão e que a sua associação determina diversos níveis de risco de adquirir a doença. São eles: os fatores ecológicos, que dizem respeito às condições ambientais que facilitam ou dificultam a transmissão; os fatores socioculturais, que apontam sobre o comportamento das sociedades

<sup>3</sup> Mosquito cuja espécie tem por característica alimentar-se principalmente ou unicamente de sangue animal

<sup>4</sup> Mosquito cuja espécie tem por característica alimentar-se no exterior das habitações humanas

humanas; fatores econômicos e políticos; e os fatores biológicos, que falam sobre os parasitos, os vetores e o homem (NEVES et al., 2004).

Na Amazônia Legal, na área de território brasileiro, ocorrem os maiores números de casos de malária nas Américas. Mesmo nela, a distribuição da doença é heterogênea, diferindo de acordo com as “diferentes formas de ocupação do solo e das diversas modalidades de exploração dos recursos naturais” (BARATA, 1995). Após a campanha de erradicação, na década de 60, os números de casos caíram, chegando aos menores números já registrados. Contudo, esses números tem se elevado nos últimos anos principalmente devido: ao tipo de moradia da população amazônica, que facilita o contato mosquito-hospedeiro e dificulta a aplicação do DDT; ao tipo de trabalho da população que promove o contato entre mosquito-hospedeiro; ao aumento de cepas de *P.falciparum* resistentes aos antimaláricos; e a ocupação desordenada do território florestal devido às campanhas governamentais de incentivo ao crescimento econômico da região (NEVES et al., 2004).

É fundamental entender que “fatores associados ao hospedeiro vertebrado estabelecem a suscetibilidade relativa de um indivíduo à infecção pelo plasmódio” (NEVES et al., 2004p.137). As populações dos assentamentos amazônicos apresentam baixa imunidade, levando a uma alta taxa de morbidade, por exemplo; a suscetibilidade à infecção por plasmódio também é maior entre os indivíduos envolvidos na atividade agropecuária e mineradora (garimpeiros), enquanto que as populações indígenas apresentam risco quase proporcional ao seu nível de aproximação com os “brancos” (BARATA, 1995).

Logo, também é observada uma maior imunidade em determinados grupos humanos de diferentes áreas do planeta, devido às distintas condições as quais foram expostos. Através de um processo de seleção natural como o descrito por Darwin, acabaram por ser selecionadas certas características biológicas mais favoráveis à sua sobrevivência, o que também implica em uma imunidade relativa à malária, já que o processo de seleção natural não ocorreu somente com o homem, mas também com os parasitos e vetores. Assim, o próprio sistema imunológico destes indivíduos foi modulado no decorrer das gerações de forma a proteger estes organismos contra a malária. O sistema imunológico assim como as diversas formas de resposta do sistema imunológico frente aos quadros de malária grave – anemia grave, comprometimento pulmonar e dano renal- serão os temas do próximo capítulo.

### **3 A MALÁRIA E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES**

As diversas formas clínicas de malária surgem a partir da reunião dos seguintes processos: a localização das hemácias parasitadas entre órgãos alvo; o local e a ação dos produtos metabólicos dos parasitos; o local e intensidade da produção de citocinas e quimiocinas contra e pró-inflamatórias; assim como o recrutamento de células inflamatórias (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

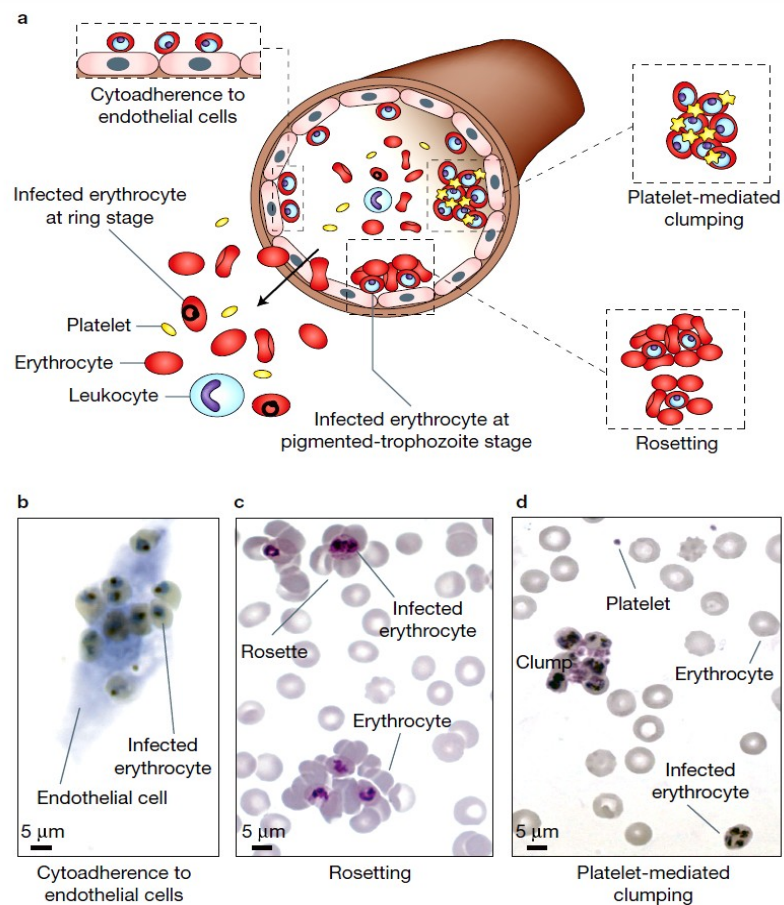
A partir deste conceito pode-se perceber o quanto as diversas formas de malária estão ligadas a resposta imunológica do hospedeiro, corroborando com a teoria da inflamação. Logo, neste capítulo, serão analisados aspectos centrais da malária, como o sequestro de eritrócitos, alguns produtos metabólicos do parasito, assim como algumas das principais formas clínicas da malária: a anemia severa, o dano pulmonar agudo e a insuficiência renal aguda.

### 3.1 O SEQUESTRO DE ERITRÓCITOS

Na fase eritrocítica, os merozoítas tem a capacidade de modificar a superfície das células vermelhas do sangue, fazendo-as expressar um conjunto de proteínas variantes de superfície chamadas pfEMP-1 (*Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1*). Este grupo de proteínas tem como principal característica uma forte afinidade com receptores expressos na superfície do endotélio vascular, como a ICAM-1, VCAM-1, CD31, CD36, E-selectina, e ácido hialurônico (ROWE, 2009).

Logo, as hemácias parasitadas ligam-se ao endotélio vascular, sendo removidas da circulação sanguínea. Esta ligação é comumente chamada de “sequestro” e confere enorme vantagem aos parasitos, pois não permite que as células hospedeiras cheguem ao baço e sejam destruídas (SCHOFIELD; GRAU, 2004). Conseqüentemente, há concentração de hemácias parasitadas em órgãos-alvo como fígado,baço, rins e cérebro, sendo o local específico no qual ela ocorre dependente das variações tanto das pfEMP-1 quanto dos receptores expressos por cada tipo celular do endotélio.

Além disso, a adesão de eritrócitos parasitados ao endotélio ocorre também adesão de eritrócitos saudáveis, leucócitos e plaquetas à superfície endotelial. A adesão de eritrócitos saudáveis, formando aglomerados chamados de rosetas, assim como a adesão de leucócitos e plaquetas prejudica a passagem de sangue pelos capilares, levando à falta de oxigênio nos tecidos onde a adesão ocorre.



FONTE: ROWE, 2009

### 3.2 OS PRODUTOS METABÓLICOS DO PARASITO

Os produtos metabólicos do parasito possuem papel fundamental na patogênese da malária, pois iniciam a resposta imunológica do hospedeiro pela interação com células de defesa. São chamados de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) aqueles que podem induzir à resposta imunológica ou até mesmo modular aquela produzida pelo hospedeiro (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

O GPI (glycosylphosphatidylinositol), por exemplo, seria tanto um PAMP como uma toxina. Estudos apontam que ele induz a produção de diversas citocinas, como o TNF, a interleucina 12 (IL-12) e o óxido nítrico. Ele também estimula a expressão de moléculas de adesão por células do endotélio vascular, o que aumenta a citoaderência (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

Outras moléculas também poderiam ser consideradas PAMP's de *P. falciparum*, como antígenos fosforilados e não peptídicos, que são reconhecidos pelas células  $\gamma\delta$  T (COBAN et al., 2007).

A hemozoína, um produto cristalino e insolúvel do metabolismo do parasito também poderia ser considerado um PAMP. Resultada da digestão da hemoglobina e tem sido apontada como uma substância contraditória, uma vez que pode inibir ou induzir a maturação de células dendríticas, induzir a produção de TNF e interleucina 12 (IL-12), citocinas da resposta Th1 ou interleucina 10 (IL-10), citocina da resposta Th2. Além disso, vem sendo apontada como inibidora da proliferação de leucócitos, e está ligada a disfunção de macrófagos e monócitos (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

### 3.3 ANEMIA SEVERA

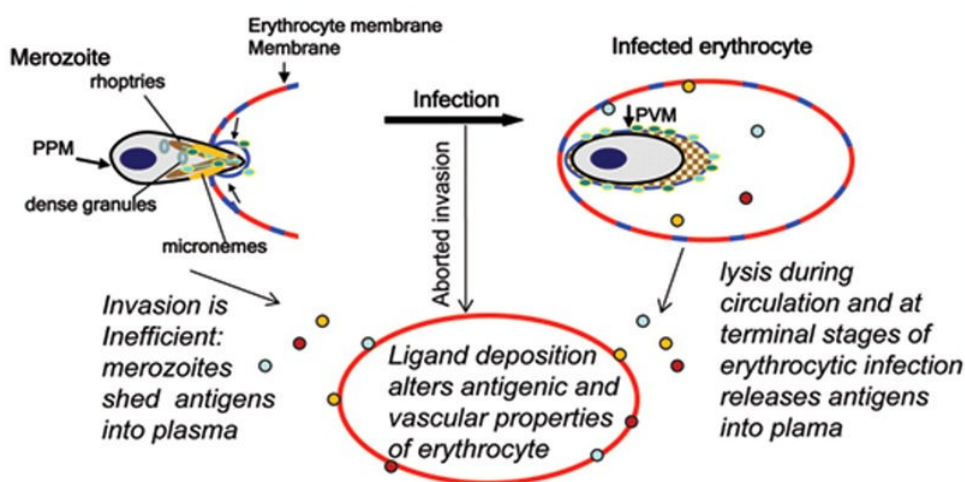
A anemia severa é a mais comum das síndromes associadas à malária e “é definida como hematócrito menos que 15% ou concentração de hemoglobina inferior a 5g/dl” (GOMES *et al.*; p.361, 2011) . Em estudos recentes, ela vem sendo associada à malária cerebral, pois foi constatado que os picos de anemia grave coincidem com a fase aguda da malária cerebral durante os períodos de alta transmissão em áreas endêmicas (SCHOFIELD; GRAU, 2005).

Durante certo período acreditou-se que a anemia da malária seria causada pela destruição de eritrócitos infectados. Em modelos símios existe, de fato, uma correlação entre altas taxas de parasitos e a anemia, pela destruição dos eritrócitos infectados. Em humanos, entretanto, raramente ocorre um caso com tal magnitude do nível de parasitemia (SCHOFIELD; GRAU, 2005), e ainda assim os pacientes apresentam quadro de anemia. Logo, isto indica que a anemia severa na malária não é fruto apenas da destruição das hemácias parasitadas, mas também da perda de hemácias não infectadas, aproximadamente 12 não infectados para cada eritrócito parasitado (JAKEMAN; HOGARTH; COLLINS apud SCHOFIELD; GRAU, 2005).

Assim, deveriam ser descobertas as possíveis causas para a anemia severa durante a malária. A partir de observações mais recentes, a hipótese surgida é de que a anemia na malária aconteça devido a dois processos fundamentais: a destruição de hemácias não infectadas e a diminuição da produção de eritrócitos, isto é, a supressão da eritropoiese (HALDAR; MOHANDAS, 2009).

Existem diversas hipóteses que procuram explicar a destruição de células não infectadas. Acredita-se que a superfície das hemácias se altere devido à adesão de moléculas proteicas produzidas pelos parasitos (RAO et al., 2010). Ainda não se sabe como estas moléculas chegam à superfície dos eritrócitos, mas a suspeita é de que elas se depositem ali durante uma tentativa fracassada de invasão das células (HALDAR; MOHANDAS, 2009). Tais alterações causariam o reconhecimento da célula por células fagocíticas como macrófagos, a ligação de anticorpos e/ou de complemento, levando à lise celular (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

Ilustração 3.2.1 – Invasão de hemácias por parasitos da malária



FONTE: TILLEY; DIXON; KIRK, 2011

Além disso, estes mecanismos tornariam as células vermelhas alvo de destruição por hemólise intravascular ou mediada pelo sistema reticuloendotelial (RES). Entretanto, esta teoria vem sendo contestada, pois os sinais de hemólise intravascular não têm sido descritos em casos de anemia severa por malária (SCHOFIELD; GRAU, 2004). Logo, devido à hiperativação do RES e a grande quantidade de células destruídas, foi proposto um modelo de caráter inflamatório para explicar a anemia na malária (GOMES et al., 2011). Segundo este, citocinas da resposta Th2 como a IL-4 e a IL-10 parecem produzir uma proteção contra a síndrome, que por sua vez é regulada por fatores que controlam o recrutamento e ativação de macrófagos para o baço, como células TCD4<sup>+</sup>; citocinas e quimiocinas como a CCL2, CCL3 e CCL4; e produtos do parasito como a hemozoína (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

Atualmente, sabe-se que a anemia pode ser agravada devido ao alcance do número limite de parasito, como tem sido demonstrado com estudos em símios e humanos. Este agravamento se daria á intensificação da resposta imunológica (BAPTISTA *et al.*, 2010). Por exemplo, as células TCD4+ da linhagem Th1 parecem contribuir para o quadro de anemia, conforme tem sido demonstrado em modelos de infecção por *P. berghei*, o que indica que a ação das células T antígeno específica contribui para a gravidade da doença (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

No organismo humano a homeostase do número de glóbulos vermelhos no sangue é feita pelo balanço das células vermelhas que são destruídas e aquelas que são produzidas pelo corpo através da eritropoiese (TILLEY; DIXON; KIRK, 2011). Este processo por sua vez está sujeito à influência de diversos agentes químicos e celulares como: a eritropoietina; a linhagem de células- tronco hematopoéticas na medula óssea; ou o baço onde células precursoras das hemácias sofrem multiplicação e diferenciam-se, gerando jovens hemácias chamadas de reticulócitos (HALDAR; MOHANDAS, 2009).

A quantidade destas células no sangue indica a atividade eritropoiética do organismo, isto é, quanto maior for o número de reticulócitos no sangue, maior é esta atividade. Durante a fase aguda da malária por *P. falciparum* os níveis destas células caem muito, apontando a supressão da eritropoiese que tem sido confirmada por experimentos com animais, utilizando *P. chabaudi* e *P. berghei* (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

O TNF e o IFN- $\gamma$  que estão associados à fase aguda que segue o início da infecção, aparentemente mediadores da supressão da eritropoiese, pois diminuem a capacidade dos precursores eritróides de responder à eritropoietina, o que ainda não foi comprovado(BAPTISTA *et al.*, 2010). Na infecção aguda por *P. berghei* cepa ANKA a resposta é parcialmente controlada por genes expressos por células NK e NKT (IDRO; JENKINS; NEWTON, 2005). Estas células também estão envolvidas na produção de citocinas ligadas à diferenciação de células imunes. Segundo estudos, *P. berghei* cepa ANKA e *P. chaubaudi* mesmo quando lisados podem causar a supressão da eritropoiese, indicando que seus produtos podem afetar diretamente os precursores eritróides ou indiretamente, através da modulação da atividade de macrófagos e células NKT (SCHOFIELD *et al.*, 1999).

#### 3.4 COMPROMETIMENTO PULMONAR AGUDO

As disfunções pulmonares ocorrem em 3 a 10% dos casos de malária, sendo sua letalidade de 70% dos quais a maioria dos pacientes é gestante (BOULOS; COSTA; TOSTA, 1993). Inicialmente, ele apresenta pequenas alterações na frequência respiratória, mas com o progresso da infecção pode chegar a sua manifestação clínica mais grave, a síndrome do desconforto respiratório agudo, caracterizada por uma lesão difusa no endotélio pulmonar e permeabilidade capilar aumentada (GOMES et al., 2011).

Em condições normais, a estrutura dos alvéolos pulmonares é formada por células extremamente unidas, os *pneumócitos I*, que recobrem quase 100% da superfície alveolar. Todavia, há uma pequena quantidade de células que são metabolicamente ativas, chamadas *alveolares tipo II*. Abaixo dessa camada de células há uma membrana, a membrana basal alveolar, e na parte exterior dos alvéolos há uma cobertura feita por uma camada de células endoteliais que fica sobre a membrana basal (BOULOS; COSTA; TOSTA, 1993). O espaço entre elas é chamado espaço intersticial e é ocupado por células do tecido conjuntivo fibroso. Estas diversas células que compõem os alvéolos possuem permeabilidades distintas, sendo a membrana alveolar impenetrável à água, e o endotélio capilar, a proteínas. Quase todo o sangue que chega aos pulmões retorna à circulação, mas a pequena parte que ultrapassa o espaço intersticial é levada pelo o fluxo linfático (BOTELHO et al., 1987).

Embora o edema pulmonar seja relativamente frequente e grave, ainda não há estudos que descrevam perfeitamente a sua patogênese. Inicialmente pensava-se que ele seria o resultado do efeito tóxico de substâncias liberadas pelos parasitos, causando danos às células epiteliais e ao tecido pulmonar (DEATON apud BOULOS; COSTA; TOSTA, 1999). Atualmente acredita-se que esta síndrome seja consequência da hiperativação do sistema imunológico, com adesão leucocitária e liberação de diversas citocinas (principalmente o fator da necrose tumoral, TNF) e quimiocinas, causando a lesão vascular, seu aumento e posterior perda de fluido do edema (GOMES et al., 2011).

Outros estudos também relacionam a ocorrência de coagulação intravascular disseminada ao edema pulmonar, “com a presença de coágulos de fibrina na microvasculatura pulmonar, edema alveolar [...] e formação de membrana de hialina” (BOULOS; COSTA; TOSTA, p.95, 1999). Vale citar que também ocorre o sequestro de hemácias pelo endotélio vascular dos pulmões, indicando um papel importante na patogênese da malária pulmonar, por causar alteração do fluxo sanguíneo (CORBETT et al. apud BOULOS; COSTA; TOSTA, 1999).

Deve-se lembrar de que muitas vezes o paciente com malária só passa a apresentar alterações pulmonares após o início da terapia, o que confirma a hipótese de que estas alterações estão mais relacionadas a uma resposta inflamatória exacerbada do que não a presença direta do parasito. Segundo estudos, esta resposta excessiva

“além de ser responsável pela indução dos fenômenos de citoaderência e conseqüente bloqueio da microvasculatura bem como redução da resistência vascular com resultante aumento da permeabilidade capilar, decorrente da lesão endotelial, ou melhor, da disfunção endotelial”(BOULOS; COSTA; TOSTA, p.98, 1999).

### 3.5 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Ela é acontece apenas em infecções por *P. falciparum*, estando relacionada à necrose tubular aguda e glomerulonefrite aguda. Ela ocorre em adultos e crianças, na maioria homens, tendo uma taxa de incidência que vai de 0,37% a 60% das infecções pelos protozoários (AGUIAR, 2010). Segundo Gomes et al. (2011), “considera-se o diagnóstico da IRA nas situações em que há oligúria – diurese inferior a 400ml/24 horas – e elevação sérica de creatinina e uréia”.

As lesões causadas pela insuficiência renal aguda (IRA) são reversíveis na maior parte dos casos e com tratamento anti-malárico adequado regredem de 2 a 6 semanas (AGUIAR, 2010). Os fenômenos comumente ligados à malária como citoaderência, liberação de metabólitos do parasito, perda de deformabilidade das hemácias parasitadas e ativação endotelial pela liberação de mediadores inflamatórios, também estão presentes na IRA (AGUIAR, 2010). Esta última induz a liberação de substâncias vasoconstritoras tóxicas (catecolaminas) que causam danos ao parênquima renal e diminuem ainda mais o fluxo de sangue nos rins. Deposição de imunocomplexos e alterações hemodinâmicas, as quais resultam em isquemia, também estão relacionadas a esta forma clínica de malária (GOMES et al., 20011).

## 4 MALÁRIA CEREBRAL

A malária cerebral é uma das mais complexas e potencialmente fatais manifestações da malária (MILNER, 2010), sendo definida como “uma encefalopatia difusa potencialmente reversível” (QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, p.15, 2008). Como dito anteriormente, manifestações graves da malária costumam ocorrer em infecções por *P. falciparum*. Entretanto, já há descrições de formas graves em infecções por *P. vivax*, inclusive manifestações cerebrais da doença. Para um diagnóstico preciso de malária cerebral é necessário que a injúria obedeça aos seguintes critérios: infecção por *P.falciparum*; presença de coma, determinado pela escala de Glasgow em adultos e em gestantes pela escala de coma de Blantyre; exclusão de outras encefalopatias, como meningite bacteriana e encefalites virais prevalentes na região (NEWTON et al. apud QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, 2008).

Conforme foi explicitado no 2º capítulo deste trabalho o sequestro de eritrócitos desempenha um papel fundamental na patogênese da malária e é considerado o mecanismo-chave para explicar a malária cerebral (MILNER, 2010). Nesta, o sequestro de eritrócitos se dá nos microvasculares cerebrais, pela ligação de proteínas da superfície das hemácias (pfEMP1) a receptores expressos pelo endotélio (ICAM-1, P-selectina, CD36, VCAM1, E-selectina, etc). Este sequestro, além da formação de aglomerados de leucócitos e plaquetas, e também aglutinação de hemácias não parasitadas, formando as chamadas rosetas, prejudicam o fluxo sanguíneo nos capilares, levando à hipóxia do parênquima cerebral e hemorragias (ROWE *et al.*, 2009).

O sequestro de eritrócitos nos capilares do cérebro configura um sério problema, pois os danos causados por ele se estendem a todo o organismo, uma vez que o cérebro é o principal órgão do sistema nervoso central (SNC) e controla o funcionamento de várias partes do corpo. Entretanto, é devido à área na qual o sequestro ocorre que o organismo disponibiliza uma defesa diferenciada e intensa, de maneira a afastar a ameaça.

#### 4.1 O SNC E A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)

O SNC possui condições imunológicas privilegiadas de “limitada reatividade imune e inflamatória em decorrência da barreira hematoencefálica (BHE)” (QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, 2010), estrutura altamente especializada que se localiza entre o espaço intravascular e o SNC. Ela é composta por células endoteliais, pela membrana basal, por astrócitos e por macrófagos especializados do espaço de Virchow-Robin (EVR). O bom funcionamento da BHE depende de estímulos vindos tanto dos astrócitos quanto de neurônios e dos macrófagos do EVR (MEDANA; TURNER, 2006). Entre as suas células há junções

intercelulares especializadas no controle celular e molecular dos agentes que chegam até o cérebro. Por exemplo, nela há transportadores específicos como o GLUT-1, que transporta glicose até as células nervosas (IDEO; JENKINS; NEWTON, 2005).

A disfunção da BHE na malária cerebral pode ser causada pelo sequestro de hemácias parasitadas, além de outros possíveis mecanismos como alterações na membrana das células vermelhas, de exposição de fosfatidilserina, que aderem às células do endotélio através de moléculas de fibrina (MEDANA; TURNER, 2006). A formação de rosetas e também de aglomerados de leucócitos e plaquetas torna a circulação mais lenta e também podem estar envolvidos na disfunção da BHE (ROWE et al., 2009).

Todavia, há suspeitas de que mecanismos independentes de adesão celular, e que requeiram ou não a presença de hemácias parasitadas, possam estar envolvidos (MEDANA; TURNER, 2006). Esses fatores poderiam ativar cascatas de sinalização para induzir à formação de um ambiente tóxico, devido à hipoglicemia, à hipóxia, à competição metabólica, à liberação de bioprodutos como a hemozoína, ou de citocinas e outros mediadores, como o óxido nítrico (NO) (HUNT; GRAU apud MEDANA; TURNER, 2006). Os grandes efeitos sobre a BHE são aqueles produzidos pela resposta inflamatória, pois durante esta a permeabilidade da barreira pode ser alterada, permitindo que a resposta imune possa acontecer no SNC (ADAM et al. apud QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, 2008).

Análises *post mortem* tem demonstrado uma ligação entre a disfunção da BHE e a ativação do endotélio vascular, devido ao aumento da expressão de ICAM1, e rompimento das proteínas das junções intercelulares da BHE. Foi sugerido por estudos que a ligação entre o ICAM1 expresso pelo endotélio e as hemácias parasitadas poderia ativar uma cascata de sinalização causando uma reorganização do citoesqueleto e consequente rompimento das junções intercelulares e, logo, da BHE (INDRO; JENKINS; NEWTON, 2005)

FONTE: MEDANA; TUNER, 2006

#### 4.2 AS CÉLULAS T E O INTERFERON GAMA (IFN- $\gamma$ )

Os linfócitos T são essenciais na resposta contra os plasmódios, podendo atuar como células auxiliares dos linfócitos B, como ativadores de macrófagos ou células NK, ou ainda como produtores de substâncias que agem sobre os plasmódios no interior das hemácias (REY, 2008).

Sabe-se que em camundongos a resposta imune contra a malária cerebral é dependente da ação dos linfócitos T. Camundongos deficientes em receptores  $\alpha\beta$  de células T ( $\alpha\beta$  TCR) são imunes à doença. As células CD4<sup>+</sup> NKT também são necessárias para que haja patogênese e o papel das células  $\gamma\delta$  ainda é controverso (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

Segundo estudos, o número de células TCD8<sup>+</sup> citotóxicas no cérebro aumenta durante a MC em camundongos, contribuindo para a mudança na permeabilidade da BHE através da ação de perforina. Sua relação com a MC foi confirmada, pois camundongos quando tratados com anticorpos específicos que neutralizam a ação das células tiveram melhora significativa (MILNER, 2010).

Devido à hipótese de que as células TCD8<sup>+</sup> contribuem para a MC, a participação de seus receptores passou a ser investigada. Primeiramente, houve suspeitas de que o receptor 2 de CC-quimiocina (CCR2) fosse crucial neste processo, entretanto, camundongos com deficiência de CCR2 continuavam suscetíveis à MC. Já outro receptor de quimiocina, o CCR5, aumentava após a infecção por *P. berghei* cepa ANKA e os animais que portavam sua deficiência ficavam parcialmente resistentes à infecção (COBAN et al., 2007).

Há outra hipótese que afirma o sequestro destas células no cérebro seria o responsável pela manifestação neurológica da malária. Todavia, não houve estudos e dados suficientes que comprovassem esta teoria, que acabou por ser deixada de lado. Há, no entanto, sinais de que os linfócitos TCD4<sup>+</sup> sejam importantes na patogênese cerebral, uma vez que, *in vitro*, foi constatado o seu contato direto com células endoteliais do cérebro, além de terem sido encontrados na local da lesão (IDRO; JENKINS; NEWTON, 2005).

Aparentemente, o interferon gama (IFN- $\gamma$ ) é a principal citocina secretada pelas células T. Em experiências *in vivo* com camundongos infectados por *P. berguei* cepa ANKA, a neutralização do IFN- $\gamma$  levou a regressão da MC. Sua importância foi confirmada, devido ao fato de que camundongos deficientes em IFN- $\gamma$  ou em receptores de IFN- $\gamma$  mostraram-se resistentes à MC induzida (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

#### 4.3 O FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF) E AS CÉLULAS DENDRÍTICAS (CD)

O fator de necrose tumoral (TNF) é um mediador inflamatório que faz parte da resposta inflamatória Th1. Ele é produzido pelas células dendríticas (CD) quando estimuladas por merozoítas – no caso da MC - e pode ativar macrófagos e monócitos. As células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígenos às células T e, portanto, também participam, mesmo que indiretamente da produção de anticorpos específicos e células de memória contra as diversas formas do parasito (IDRO; JENKINS; NEWTON, 2005).

Durante a resposta inflamatória sistêmica, a produção de TNF pode ocorrer em vários tecidos, inclusive no tecido nervoso. Estudos *post mortem* em pacientes com MC demonstraram o aumento da expressão de TNF- $\alpha$  neste pacientes. Em humanos, esta citocina induz as células endoteliais a expressar moléculas de adesão em sua superfície, o que contribui para o aumento do sequestro de hemácias nos capilares cerebrais e também de outros órgãos. Além disso, ele potencializa a ação fagocítica dos macrófagos, pois os estimula a produzir NO (SCHOFIELD, 1999).

Há suspeitas de que a densidade de merozoítas no sangue possa acelerar a cascata de produção de TNF. Apesar de tudo, não se sabe quando a produção desta citocina começa a sair de controle. Assim, foram feitos testes com anticorpos anti-TNF com pacientes em coma, mas estes não apresentaram alterações em seu quadro. Isto significa que terapias baseadas na neutralização do TNF devem ser iniciadas antes que sua produção esteja descontrolada (SCHOFIELD; GRAU, 2004).

#### 4.4 OS MACRÓFAGOS E O ÓXIDO NÍTRICO (NO)

Os macrófagos são células fagocíticas extremamente importantes, responsáveis pela produção de aproximadamente 80 citocinas e enzimas, como o óxido nítrico. Estas células são estimuladas a produzir NO pelo IFN- $\gamma$  e pelo TNF- $\alpha$ , e podem contribuir para a destruição de significativas quantidades de merozoítas, seja por fagocitose, pela secreção de substâncias citotóxicas ou por citotoxicidade mediada por anticorpos. Os macrófagos estão diretamente ligados à resposta Th1, pois são estimulados por seus agentes, além de contribuírem para que esta resposta se desenvolva (MHLAGAN; BENTIVOGLIO; KRISTENSSON, 1997).

O seu principal produto, o NO, potencializa a sua capacidade de destruição dos merozoítas e estimula células Th1 a produzir mais mediadores para controlar a parasitemia, conferindo certa proteção ao organismo. No entanto esta substância vem sendo associada ao dano hepático e altos níveis desta são encontrados em pacientes com esplenomegalia (SCHOFIELD; GRAU, 2004). No caso da MC ele parece estar ligado à patogênese da doença, pois apesar de eliminar os parasitas, é extremamente tóxico para o tecido nervoso e interrompe as sinapses nervosas. Logo, uma grande produção de NO nos capilares do SNC, devido a estímulos do sistema imunológico contribuiria para o dano do tecido nervoso e não para o fim da doença (ZANINI et al., 2011).

## 6 CONCLUSÃO

Devido às várias formas que os parasitos apresentam durante seu ciclo de vida e à conseqüente variação antigênica destes a resposta imunológica contra a malária é extremamente dificultada. A fase eritrocítica do parasito é especialmente perigosa, pois por estar na corrente sanguínea tem acesso as mais diversas partes do organismo, como o fígado, os pulmões, os rins e o cérebro (REY, 2008). Assim, sua capacidade de ligar-se à superfície do endotélio vascular faz com que as hemácias parasitadas concentrem-se em determinados órgãos, como o cérebro.

Logo a resposta imunológica é ativada pelas toxinas produzidas pelos patógenos, dentre as quais vale citar a hemozoína e o GPI. Conforme foi visto, estas toxinas não só ativam a resposta imunológica, mas também podem modulá-la e ativar o endotélio, levando à adesão de novas hemácias parasitadas. Esta modulação do sistema imunológico consiste no desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2, podendo ambas serem ativadas pela hemozoína (SCHOFIEL; GRAU, 2004).

A resposta Th1 seria a defesa apropriada para infecções por protozoários, como é o caso da malária (GOMES et al., 2011). Todavia o que acontece na malária cerebral é a superprodução de mediadores, como TNF, IFN- $\gamma$ , NO e etc. Estas citocinas estimulam a produção umas das outras, o que, de fato, deveria constituir uma proteção contra a doença, mas acabam por causar danos ao tecido (COBAN et al., 2007).

Logo, pode-se concluir que a resposta inflamatória está diretamente ligada à patogênese da malária cerebral. Provavelmente esta resposta exacerbada seria a grande responsável pela lesão ao SNC, com rompimento da BHE e ação direta dos mediadores inflamatórios. No caso da malária cerebral estes mediadores estão associados à resposta Th1 e, assim, a ativação da resposta Th2 poderia conferir proteção contra a MC, o que já foi visto em casos de malária e co-infecção por helmintos.

Embora a ligação entre a resposta inflamatória e a gravidade da MC possa ser sugerida neste trabalho, os meios exatos pelos quais esta relação é possível ainda não foram esclarecidos. Por fim, sendo o principal objetivo deste trabalho alcançado parcialmente, fica clara a necessidade de mais estudos para esclarecer a patogênese da malária cerebral que “é, na verdade, um amplo espectro de entidades clínicas” (GOOD apud QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, p.18, 2008).

## REFERÊNCIAS

- BAPTISTA, Fernanda G. et al. Accumulation of plasmodium berghei-infected red blood cells in the brain is crucial for the development of cerebral malaria in mice. **InfectionAndImmunity**, v. 78, n. 9, p.4003-4039, setembro, 2010. Disponível em: <<http://iai.asm.org/content/78/9/4033.full.pdf+html>>. Acesso em: 10 ago. 2011.
- BOTELHO, C. et al. Manifestações respiratórias na malária por plasmodiumfalciparum e vivax. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 29, n. 6, p.337-345, nov. /dez. 1987.
- BOULOS, Marcos; COSTA, Jan Margarete; TOSTA, Carlos Eduardo. Comprometimento pulmonar na malária. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 35, n. 1, p.93-102, jan. /fev. 1993.
- CELLI, A. **Storiadellamalarianell'agro romano**. Roma: Academia dei Lincei, 1925.
- COBAN, Cevair; ISHII, Ken J.; HORII, Toshiriro. Manipulation of host innate immune responses by the malaria parasite. **Trends In Microbiology**, v. 15, n. 6, p.271-278, jun. 2007.
- CUNICO, Wilson; CARVALHO, Samir A.; GOMES, Cláudia R. B.; MARQUES, Gabriela H. Fármacos antimalariais: história e perspectivas. **Rev. Bras. Farm.** v. 89, n. 1, p.49-55, 2008. Disponível em: <[http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2008/RBF\\_R1\\_2008/pag\\_01\\_sumario.pdf](http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2008/RBF_R1_2008/pag_01_sumario.pdf)>. Acesso em: 24 jun. 2011.
- FRANCA, Tanos C. C.; SANTOS, Marta G. dos; FIGUEROA-VILLAR, José D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 1271-1278. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000500060&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000500060&script=sci_arttext)>. Acesso em: 21 jun. 2011.
- HALDAR, Kasturi; MOHANDAS, Narla. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. **American Society OfHamatology Education Program Book**, v. 2009, n. 1, p.87-93, Jan. 2009. Disponível em: <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2009/1/87.full.pdf+html>>. Acesso em: 5 ago. 2011.
- IDRO, Richard; JENKINS, Neil E.; NEWTON, Charles R. J. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. **The Lancet Neurology**, [s.l], v. 4, n. 12, p.827-840, dez. 2005.
- MEDANA, Isabelle M.; TURNER, Gareth D.h. Human cerebral malaria and the blood-brain barrier. **InternationalJournal For Parasitology**, [s.l], v. 36, n. , p.555-568, maio 2006.
- MHLANGA, Jama D. M.; BENTIVOGLIO, Marina; KRISTENSSON, Krister. Neurobiology of cerebral malaria and african sleeping sickness. **Brian Research Bulletin** , USA, v. 44, n. 5, p. 579-589, 1997.
- MILNER JUNIOR, Danny A. Rethinking cerebral malaria pathology. **Current Opinion In Infectious Diseases**, p. 456-463, Oct. 2010.
- NEVES, David Pereira et al. Plasmodium: Malária. In: NEVES, David Pereira et al. **Parasitologia humana**. 10. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. 128-146.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dados e estatísticas, 2011a. Disponível em: <[http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global\\_Malaria\\_2010.png](http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_2010.png)>. Acesso em: 24 jun. 2011

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dados e estatísticas, 2011b. Disponível em: <[http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Malaria\\_Deaths\\_2006.png](http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Malaria_Deaths_2006.png)>. Acesso em: 24 jun. 2011

QUEIROZ, Norime; TEIXEIRA, Mauro Martins; TEIXEIRA, Antônio Lúcio. Imunotatogênese da malária cerebral. **Revista Brasileira de Neurologia**. Belo Horizonte; v. 44; n. 1; p.13-19, jan-mar 2008. Disponível em:< [HTTP:// filles.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n1/a\\_13-19.pdf](HTTP://filles.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n1/a_13-19.pdf)>. Acesso em 24 jun. 2011

RAO, Aditya et al. Cerebral malaria: insights from host-parasite protein-protein interactions. **MalariaJournal**, [s.l], v. 9, n. , p.2-7, 09 June 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2875-9-155.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2011.

REY, Luiz. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais**. São Paulo: Editora Guanabara Koogan, 2008. 335-396 p. 1830

ROWE, J. Alexandra et al. Adhesion of plasmodium falciparum-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications. **Expert Review In Molecular Medicine**, v. 11, n. 16, p.1-29, maio 2009.

SCHOFIELD, Louis; GRAU, Georges E. Immunological process in malaria pathogenesis. **NATURE**, v.5, september 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16138104>>. Acesso em: 23 set. 2010

TILLEY, Leann; DIXON, Matthew W. A.; KIRK, Liaran. The plasmodium falciparum-infected red blood cell. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 43, n. , p.839-842, 30 mar. 2011.

ZANINI, Graziela M. et al. Exogenous nitric oxide decreases brain vascular inflammation, leakage and venular resistance during Plasmodium berghei ANKA infection in mice. **Journal Of Neuroinflammation**, v. 8, n. , p.2-9, 07 June 2011. Disponível em: <<http://www.jneuroinflammation.com/content/pdf/1742-2094-8-66.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2011.