



USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO MÉTODO DE IMUNIZAÇÃO CONTRA A MALÁRIA

CAMILLE RODRIGUES AGGENSTEINER; ANTÔNIO CEZAR QUEIROZ LIMA FILHO; EMMANUELLE COELHO NORONHA

RESUMO

INTRODUÇÃO: A malária é uma protozoonose de repercussão mundial e significativa por causar o óbito de grande parte das crianças infectadas por esse protozoário. Os agentes etiológicos, do gênero *Plasmodium*, apresentam um ciclo de vida complexo, com inúmeras formas morfológicas sendo apresentadas ao longo dele. Devido a este ciclo de vida complexo, a resposta imunológica do hospedeiro é definida por várias etapas, assim como pela produção de diversas citocinas. Logo, devido à urgência epidemiológica de combate a essa enfermidade, as vacinas surgem como uma alternativa viável. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi feita uma revisão de literatura, com bases nos dados presentes nas plataformas digitais SciELO, PubMed e Google Acadêmico e na revista científica *The New England Journal of Medicine*. Informações adicionais foram retiradas de relatórios emitidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Atualmente a OMS recomenda a aplicação da vacina RTS,S/AS01 em áreas endêmicas, entretanto tal vacina é a única disponível contra a malária, o que torna viável, pois, a gênese de estudos acerca do desenvolvimento de alternativas a essa profilaxia. Nessa conjuntura, a imunização envolvendo o esporozoíto, denominada PfSPZ, está sendo testada, mas tem como empecilho a necessidade de mais de uma inoculação para se alcançar a imunidade efetiva. Como possibilidade, surge a imunidade mediada pelas vacinas contendo anticorpos monoclonais do tipo L9LS, os quais apresentariam como vantagem a inoculação única e subcutânea. Hodiernamente, tal alternativa encontra-se em fase de teste, mas já se apresenta como promissora. **CONCLUSÃO:** Novos testes e estudos devem ser desenvolvidos para se verificar a segurança e a efetividade das vacinas contra a malária, principalmente a que envolve o uso de anticorpos monoclonais.

Palavras-chave: Vacinação; Protozoonose; Resposta Imune; *Plasmodium*; Esporozoítos.

1 INTRODUÇÃO

Malária é uma protozoose causada por microrganismos pertencentes ao filo Apicomplexa, sendo o gênero *Plasmodium* o mais antigo já registrado na história epidemiológica humana, com registros datados dos períodos Permiano e Triássico (Rey, 2008). Sendo uma doença milenar e ainda muito prevalente em áreas endêmicas, em 2022 foram registrados aproximadamente 249 milhões de casos mundialmente, sendo que a maioria deles ocorreram na Região Africana. Os parasitos são transmitidos através da picada de mosquitos do gênero *Anopheles*, os quais, inclusive, estão cada vez mais presentes entre os seres humanos por causa das mudanças climáticas (OMS,2023).

A malária pode ser causada por diferentes agentes do gênero *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* e *P. ovale*, sendo o *P. vivax* o mais importante do ponto de vista epidemiológico, não excluindo, também, a participação do *P. falciparum* na infecção existente, principalmente, nos países da Ásia e África (OMS,2023). Durante o ciclo biológico, após a inoculação do parasito, sua proliferação se inicia a partir dos esporozoítos na circulação

sanguínea, onde não permanecem por muito tempo, pois migram rapidamente para o fígado, na forma de criptozoítas. Os criptozoítas são responsáveis pelo início da reprodução assexuada, a esquizogonia, gerando os esquizontes, os quais se transformam em merozoítas no fígado. Com o aumento do número de parasitas intracelulares, a célula infectada se rompe e libera diversos merozoítas para o espaço extracelular, formas responsáveis pela invasão das hemácias. A multiplicação continua dentro dos eritrócitos e a lise dessas células anucleadas é que gera as crises de febre observadas durante a história clínica de pacientes infectados. Passado certo tempo, o plasmódio inicia a sua reprodução sexuada ainda dentro das hemácias, as quais passarão a abrigar os gamontes, observados durante os exames de sangue (Rey, 2008).

Como pode ser observado, o ciclo de vida dos plasmódios é complexo, sendo presentes diversos estágios de vida e diferentes antígenos, o que, por muitas vezes, dificulta a resposta imunológica do hospedeiro, assim como o desenvolvimento de uma vacina efetiva contra as infecções maláricas (Silva; Richtmann, 2006). De forma geral, o início da resposta imunológica do hospedeiro é mediado pela imunidade inata, representada na forma de macrófagos e células dendríticas (Abbas, 2019), que realizarão a fagocitose dos esporozoítas inoculados. Inicialmente, tal mecanismo, no fígado, se dá de forma silenciosa e sem causar dano, entretanto, com o aumento da carga parasitária, ocorre a ativação de vias intrínsecas de apoptose dos hepatócitos. Para escapar às defesas inatas, o parasita apresenta moléculas que suprimem as vias de ativação da morte programada, mantendo o hepatócito ativo para abrigar a infecção intracelular (Penha-Gonçalves, 2019).

Em relação à fase eritrocitária de infecção, moléculas provenientes do parasita são expostas na superfície das hemácias, causando a ativação dos receptores do tipo TLR, os quais são responsáveis pela apresentação dos antígenos aos linfócitos. Ademais, há a liberação de citocinas pró-inflamatórias tais como TNF-alfa, IL-6 e IFN-gama (Penha-Gonçalves, 2019).

A resposta humoral à malária, mediada pelos linfócitos T CD4⁺ é essencial para o melhor prognóstico da doença no paciente. A ativação desses linfócitos inicia após a apresentação do antígeno pelas células dendríticas, o que vai estimular a produção de IL-12, IL-6 e IL-21, citocinas indutoras da diferenciação do tipo Th1 nos linfócitos (Kumar 2020).

Em síntese, a resposta imunológica à malária é complexa e repleta de etapas de liberação de citocinas e mediadores inflamatórios que guardam estreita relação com as fases morfológicas do ciclo de vida do parasita. Dessa forma, a elaboração de vacinas que sejam efetivas é uma questão desafiadora mas que guarda estreita relação com o avanço da profilaxia contra a doença, pretendida, principalmente, para os locais onde a manifestação de tal enfermidade é endêmica e negligenciada, sendo as crianças, muitas vezes, os principais indivíduos cujo adoecimento evolui para o óbito (OMS,2023).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo baseia-se em uma revisão de literatura, com aspecto descritivo e analítico, que teve seu ponto de partida a partir da leitura e análise crítica do ensaio clínico acerca da administração de anticorpos monoclonais contra a Malária, publicado no veículo científico *The New England Journal of Medicine* em abril de 2024. A partir disso, iniciou-se a busca de artigos científicos acerca da imunologia envolvida na patogênese da Malária, assim como a possibilidade de desenvolvimento de vacinas. As plataformas online utilizadas foram Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e o Google Acadêmico, utilizando-se como parâmetro de busca os descritores “Malaria”, “Immunology” e “Vaccine”. Também foi utilizado como respaldo epidemiológico o mais recente relatório mundial acerca da Malária, publicado no site da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2023.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Malária, do ponto de vista epidemiológico, ainda causa níveis altos de contaminação e morte, mesmo sendo uma enfermidade passível de ser prevenida e tratada. Destaca-se, ainda, que a maioria dos óbitos se dão em crianças menores de 5 anos infectadas pelo *Plasmodium falciparum* (OMS,2022). Como forma de evitar as formas graves da Malária, a Organização Mundial de Saúde recomenda a aplicação da vacina RTS,S/AS01 em áreas onde a doença é endêmica. Sob essa ótica, é importante salientar que tal vacina é, atualmente, a única disponível para o uso profilático em humanos.

Outras duas formas de vacina encontram-se nos estágios finais para a verificação de sua eficácia: a vacina envolvendo a proteína PfCSP e a vacina envolvendo o esporozoíto, denominada PfSPZ (OMS,2022). Em relação às vacinas contendo o esporozoíto, revela-se que o seu objetivo é prevenir tanto a infecção quanto a transmissão da doença, ou seja, seu uso seria efetivo em programas de vacinação em massa para eliminar a malária de áreas endêmicas. Nesse caso, a inoculação de esporozoítas atenuados por radiação induziria a produção de anticorpos que os neutralizariam. Um ponto negativo dessa vacina seria que a radiação usada para atenuar os esporozoítos evitaria a amplificação do imunógeno dentro do organismo humano, fazendo necessário a injeção do antígeno diversas vezes para se alcançar uma imunidade ampliada (Richie *et al*, 2023).

Nesse sentido, o uso de anticorpos monoclonais, com meia-vida extensa, se torna uma alternativa viável aos problemas envolvendo vacinas contendo esporozoítos. O anticorpo monoclonal usado em testes clínicos de fase 2 é o L9LS, o qual seria inoculado em dose única e subcutânea. Em ensaios clínicos randomizados, a eficácia da proteção transmitida pela vacina foi de aproximadamente 70% no grupo de adultos infectados pelo *P. falciparum* e 77% nas crianças infectadas pelo mesmo agente etiológico. Outrossim, os dados científicos acumulados pelos estudos suportam a ideia de que seria benéfico administrar uma dose única de L9LS em crianças em idade escolar antes da chegada do período endêmico da malária. Por fim, o avanço nos estudos acerca da utilização da vacina em outros grupos de risco em que a OMS recomenda quimioprofilaxia, como crianças com anemia severa e gestantes, se faz necessário (Kayentao *et al*, 2024).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que a Malária é uma protozoonose com destaque mundial, que acomete principalmente áreas endêmicas, provocando, na sua forma mais grave, a morte de crianças abaixo de 5 anos, sobretudo. As alterações climáticas, assim como a evolução morfológica do parasito, contribuem para a alta prevalência dessa enfermidade em certas localidades, tais como a Ásia e a África. A Organização Mundial de Saúde, por meio da divulgação de relatórios mundiais sobre a malária, destaca que o controle de sua transmissão é essencial para a diminuição dos número de casos da doença, o qual pode ser feito, e inclusive é recomendado em áreas endêmicas, por meio da aplicação da vacina RTS,S/AS01. Entretanto, tal vacina é, atualmente, a única existente no mundo e com respaldo científico para ser aplicada, o que explicita, portanto, a necessidade de desenvolvimento de outros meios de imunização efetivos. O uso de vacinas contendo esporozoítos, denominada PfSPZ, é uma alternativa à abordagem tradicional, mas apresenta como empecilho a necessidade de inoculação do antígeno mais de uma vez, pois a radiação usada para atenuar o parasito impossibilita a reação imunológica disseminada. Dessa forma, uma alternativa mais viável seria a inoculação de anticorpos monoclonais em dose única e subcutânea, possibilidade que atualmente se encontra em testes de ensaios clínicos randomizados, os quais estão apresentando resultados positivos.

Dessa maneira, mais ensaios clínicos, assim com outras formas de testagens, se fazem necessários para se atestar a eficácia e a segurança dessa nova forma de vacina, a qual, se futuramente for liberada para uso na população, traria benefícios tanto do ponto de vista epidemiológico quanto do individual.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; PILLAI, Shiv; LICHTMAN, Andrew H.. *Imunologia celular e molecular*. 9 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

KAYENTAO, K. et al. Subcutaneous administration of a monoclonal antibody to prevent malaria. **The New England Journal of Medicine**, 2024.

KUMAR, R. et al. The regulation of CD4+ T cells during malaria. **Immunological reviews**, v. 293, n. 1, p. 70–87, 2020.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Malaria vaccine: WHO position paper, March 2022 – **Weekly epidemiological record**, v. 97, n. 9, p. 61–80, 2022.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Relatório Mundial de Malária**. Genebra: OMS, 2023.

PENHA-GONÇALVES, C. Genetics of malaria inflammatory responses: A pathogenesis perspective. *Frontiers in immunology*, v. 10, 2019

REY, L. - *Parasitologia*, 4ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008

RICHIE, T. L. et al. Sporozoite immunization: innovative translational science to support the fight against malaria. **Expert review of vaccines**, v. 22, n. 1, p. 964–1007, 2023.

SILVA, L. J. DA; RICHTMANN, R. Vacinas em desenvolvimento: estreptococo do grupo B, herpes-zóster, HIV, malária e dengue. *Jornal de pediatria*, v. 82, n. 3, 2006.