



MALÁRIA CEREBRAL: ASSINATURAS DE CITOCINAS E MECANISMOS IMUNOPATOLÓGICOS

VITOR MATOS DE OLIVEIRA SILVA

RESUMO

A malária cerebral (MC) continua sendo a complicação mais grave da infecção por *Plasmodium falciparum*, responsável por altas taxas de mortalidade que variam entre 15% a 20%, mesmo em unidades de terapia intensiva com recursos adequados. Essa condição é particularmente prevalente em crianças menores de cinco anos residentes em regiões endêmicas da África Subsaariana, onde representa um dos principais desafios de saúde pública em termos de morbidade e mortalidade neurológica. A fisiopatologia da MC envolve uma complexa interação entre fatores parasitários e a resposta imune do hospedeiro, sendo o sequestro de eritrócitos infectados na microvasculatura cerebral um dos eventos iniciais mais importantes. Esse sequestro desencadeia hipóxia local, ativação endotelial e liberação de mediadores inflamatórios que amplificam o processo patológico. Diversos estudos têm demonstrado o papel central das citocinas pró-inflamatórias, especialmente TNF- α , IFN- γ e IL-1 β , na patogênese da doença. Essas moléculas atuam promovendo a ativação das células endoteliais, aumentando a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1 e VCAM-1, e facilitando a adesão de eritrócitos infectados e leucócitos ao endotélio vascular. Consequentemente, ocorre estase microvascular, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e formação de edema cerebral. Paralelamente, há o recrutamento de células imunes, incluindo linfócitos T CD8 $^{+}$ e células natural killer (NK), que contribuem para o dano tecidual por meio da liberação de mediadores citotóxicos como perforina e granzima B, acentuando a lesão endotelial e neuronal. Embora o organismo possua mecanismos regulatórios mediados por citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β , na maioria dos casos de MC esses mecanismos se mostram insuficientes para conter a resposta inflamatória exacerbada. O desequilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios é, portanto, determinante para a gravidade do quadro clínico. A compreensão detalhada desses processos e dos padrões específicos de liberação de citocinas, conhecidos como assinaturas de citocinas, é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais eficazes contra essa forma grave de malária, além de possibilitar a identificação de biomarcadores prognósticos úteis na prática clínica.

Palavras-chave: Malária; Imunidade; Neuroinflamação

1 INTRODUÇÃO

A malária permanece como uma das doenças parasitárias mais importantes do mundo, com cerca de 247 milhões de casos e 619 mil mortes registradas apenas em 2021, segundo os dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde. Essa doença é uma infecção parasitária causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo o *P. falciparum*, o principal responsável pelos casos mais graves, incluindo a malária cerebral (MC) (Albrecht-Schgör *et al.*, 2022). Dentre as diversas manifestações clínicas da infecção por *Plasmodium falciparum*, a malária cerebral (MC) se destaca como a forma mais grave, sendo responsável pela maioria dos óbitos associados à doença, particularmente em crianças pequenas residentes em áreas de

transmissão estável na África Subsaariana (Gupta *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da MC é extremamente complexa e multifatorial, envolvendo tanto componentes parasitários quanto da resposta imune do hospedeiro. O sequestro de eritrócitos infectados na microvasculatura cerebral, mediado por proteínas de superfície do parasita como a PfEMP-1, representa o evento inicial crítico no desenvolvimento da doença. Esse processo leva à obstrução do fluxo sanguíneo, hipóxia tecidual e ativação das células endoteliais, que passam a expressar níveis aumentados de moléculas de adesão (Dunst *et al.*, 2017).

Paralelamente, ocorre uma ativação maciça do sistema imune inato e adaptativo, com liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias. O TNF- α , em particular, tem sido amplamente estudado por seu papel central na patogênese da MC, atuando como um potente ativador endotelial e indutor da expressão de moléculas de adesão. Da mesma forma, o IFN- γ , produzido principalmente por células NK e linfócitos T, exerce efeitos sinérgicos com o TNF- α , amplificando a resposta inflamatória (Gupta *et al.*, 2019).

Mais recentemente, a IL-1 β também tem sido reconhecida como um mediador importante na MC, atuando através da ativação do inflamassoma e promovendo a liberação de outros mediadores inflamatórios. Essas citocinas atuam em conjunto para recrutar células imunes para o sistema nervoso central, incluindo linfócitos T CD8⁺ e monócitos, que contribuem para o dano tecidual através de múltiplos mecanismos (Armah *et al.*, 2005).

Apesar da existência de mecanismos regulatórios mediados por citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β , na maioria dos casos de MC esses mecanismos se mostram insuficientes para conter adequadamente a resposta inflamatória exacerbada. Esse desequilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios resulta em dano endotelial generalizado, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e, finalmente, no desenvolvimento das manifestações neurológicas características da doença (Ndoricyimpaye *et al.*, 2022).

Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo revisar criticamente os conhecimentos atuais sobre o papel das diferentes citocinas na patogênese da malária cerebral, com ênfase especial nos padrões de liberação desses mediadores (assinaturas de citocinas) e suas implicações para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, com abordagem descritiva e analítica. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2005 e 2024 nas bases de dados PubMed, SciELO, MDPI e Frontiers. Os critérios de inclusão abrangeram publicações em inglês, de acesso aberto, que abordassem aspectos imunológicos, fisiopatológicos e moleculares da malária cerebral.

Os descritores utilizados foram: “cerebral malaria”, “cytokines”, “immune response”, “inflammation” e “blood-brain barrier”. Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas e estudos experimentais em modelos animais, desde que apresentassem dados relevantes para a compreensão das assinaturas de citocinas e dos mecanismos imunopatológicos envolvidos na MC. Após a triagem dos títulos, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para extração e organização das informações.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

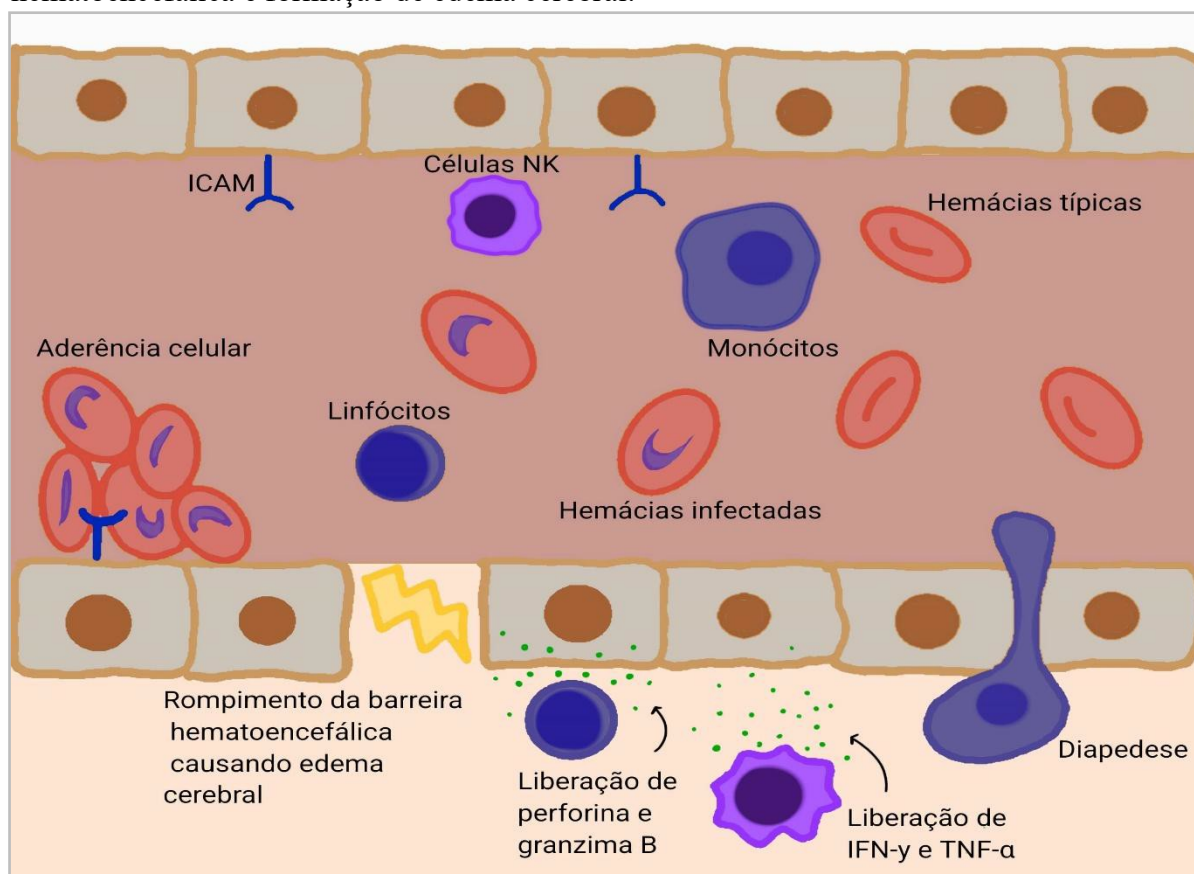
A análise da literatura revelou um consenso robusto sobre o papel central das citocinas pró-inflamatórias na patogênese da malária cerebral. Diversos estudos demonstraram que pacientes com MC apresentam níveis significativamente elevados de TNF- α , IFN- γ e IL-1 β no plasma e no líquido cefalorraquidiano quando comparados tanto a indivíduos saudáveis quanto a pacientes com malária não complicada (Dunst *et al.*, 2017).

O TNF- α emerge como a citocina mais consistentemente associada à gravidade da doença. Estudos longitudinais demonstraram que concentrações plasmáticas acima de 500

pg/mL estão associadas a um risco 4 vezes maior de evolução para óbito. Em nível molecular, o TNF- α atua promovendo a ativação das células endoteliais, aumentando a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1 e VCAM-1, e facilitando a adesão tanto de eritrócitos parasitados quanto de leucócitos ao endotélio vascular. Além disso, essa citocina contribui para o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica através da indução de apoptose em células endoteliais e da ativação de metaloproteínas de matriz (Capuccini *et al.*, 2022).

O IFN- γ , por sua vez, apresenta um papel mais complexo na MC. Produzido principalmente por células NK e linfócitos T CD4⁺ do subtipo Th1, essa citocina potencializa os efeitos do TNF- α na ativação endotelial. Além disso, o IFN- γ estimula a produção de quimiocinas como CXCL9 e CXCL10, que promovem o recrutamento adicional de células inflamatórias, particularmente linfócitos T CD8⁺, para o sistema nervoso central (Gupta *et al.*, 2019). Uma vez no tecido cerebral, essas células contribuem para o dano tecidual através da liberação de mediadores citotóxicos como perforina e granzima B como mostra a figura 1.

Figura 1: Representação esquemática do sequestro de hemácias parasitadas por *Plasmodium falciparum* na microvasculatura cerebral durante a malária cerebral. As hemácias infectadas aderem ao endotélio ativado por meio das moléculas ICAM-1 e VCAM-1, promovendo obstrução vascular e hipóxia. A infiltração de linfócitos T CD8⁺ e células NK intensifica o dano endotelial por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ) e mediadores citotóxicos (perforina, granzima B), contribuindo para a disfunção da barreira hematoencefálica e formação de edema cerebral.



A IL-1 β tem recebido atenção crescente nos estudos mais recentes sobre MC. Produzida principalmente por monócitos e macrófagos ativados, essa citocina exerce seus efeitos através da ligação ao receptor IL-1R1, levando à ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias como NF- κ B e MAPK (Capuccini *et al.*, 2022). Estudos em modelos experimentais

demonstraram que o bloqueio da IL-1 β resulta em redução significativa do edema cerebral e melhora na sobrevivência, sugerindo um papel importante dessa citocina na patogênese da doença (Khan *et al.*, 2023).

Em contraste com esse perfil pró-inflamatório, os níveis de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β , tendem a ser mais baixos nos pacientes com formas graves de MC. A IL-10, em particular, tem sido objeto de numerosos estudos por sua capacidade de inibir a produção de TNF- α e IFN- γ (Gupta *et al.*, 2019). Pacientes que conseguem manter níveis adequados de IL-10 apesar da infecção apresentam menor risco de desenvolver complicações neurológicas graves, sugerindo que essa citocina pode exercer um efeito protetor importante (Gupta *et al.*, 2021).

A caracterização desses padrões de liberação de citocinas (assinaturas de citocinas) tem implicações importantes não apenas para a compreensão da patogênese da MC, mas também para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Abordagens que visem modular seletivamente a resposta citocínica, como o uso de anticorpos monoclonais anti-TNF- α ou de receptores solúveis para IL-1 β , têm mostrado resultados promissores em modelos experimentais e podem representar opções terapêuticas valiosas no futuro (Albrecht-Schgör *et al.*, 2022; Khan *et al.*, 2023).

4 CONCLUSÃO

A malária cerebral permanece como um dos maiores desafios no manejo das infecções por *Plasmodium falciparum*, particularmente em crianças de áreas endêmicas. A compreensão detalhada dos mecanismos imunopatológicos envolvidos na doença, com ênfase especial no papel das diferentes citocinas, é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

Os dados atuais demonstram claramente que o desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias desempenha um papel central na patogênese da MC. Enquanto mediadores como TNF- α , IFN- γ e IL-1 β contribuem para o dano tecidual através de múltiplos mecanismos, citocinas regulatórias como IL-10 parecem exercer efeitos protetores importantes. A caracterização desses padrões de resposta imune (assinaturas de citocinas) pode não apenas melhorar nossa compreensão da doença, mas também fornecer ferramentas valiosas para a estratificação de risco e o desenvolvimento de terapias direcionadas.

Futuras pesquisas devem focar na padronização de métodos para avaliação desses perfis citocínicos e na realização de ensaios clínicos bem controlados que avaliem a eficácia de estratégias de imunomodulação no contexto da malária cerebral. Além disso, é essencial que esses estudos considerem as particularidades das populações mais afetadas pela doença, particularmente crianças de regiões endêmicas da África Subsaariana.

REFERÊNCIAS

ALBRECHT-SCHGÖR, K. et al. Cerebral Malaria: Current Clinical and Immunological Aspects. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 863568, 2022.

ARMAH, H.; WIRED, E. K.; DODOO, A. K.; ADJEI, A. A.; TETTEY, Y.; GYASI, R. Cytokines and adhesion molecules expression in the brain in human cerebral malaria. *International journal of environmental research and public health*, v. 2, n. 1, p. 123–131, 2005.

CAPUCCINI, F. et al. Pathogenesis of cerebral malaria: role of host and parasite factors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, 939532, 2022.

DUNST, J. et al. Cytokines and chemokines in cerebral malaria: pathogenesis and clinical

relevance. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 215, 2017.

GUPTA, A. et al. The Role of IL-10 in Malaria: A Double Edged Sword. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 229, 2019.

GUPTA, A. et al. NK cells in cerebral malaria: friend or foe? *Biomedicines*, v. 9, n. 6, p. 263, 2021.

KHAN, F. Y. et al. Targeting IL-1 β signaling reduces blood–brain barrier disruption in experimental cerebral malaria. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 1, p. 486, 2023.

NDORICYIMPAYE, E. L.; VAN SNICK, J.; NIYOYITA, J. DE D.; KANIMBA, P.; MBONIMPA, J. B.; RUTAYISIRE, ROBERT; RUTAYISIRE, RÉVERIEN; NDAHINDWA, V.; CHEOU, P.; COUTELIER, J. P.; RUJENI, N. Integrated analysis of cytokine profiles in malaria patients discloses selective upregulation of TGF- β 1, β 3, and IL-9 in mild clinical presentation. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 20, p. 12665, 2022.