



# Plasmódios e a malária

Cláudio Marinho

# **Plasmódios e a malária**

- 1) História**
- 2) Epidemiologia**
- 3) Transmissão**
- 4) Aspectos Clínicos**
- 5) Diagnóstico**
- 6) Tratamento**
- 7) Prevenção & Controle**

# Plasmódios e a malária

- 1) História**
- 2) Epidemiologia**
- 3) Transmissão**
- 4) Aspectos Clínicos**
- 5) Diagnóstico**
- 6) Tratamento**
- 7) Prevenção & Controle**

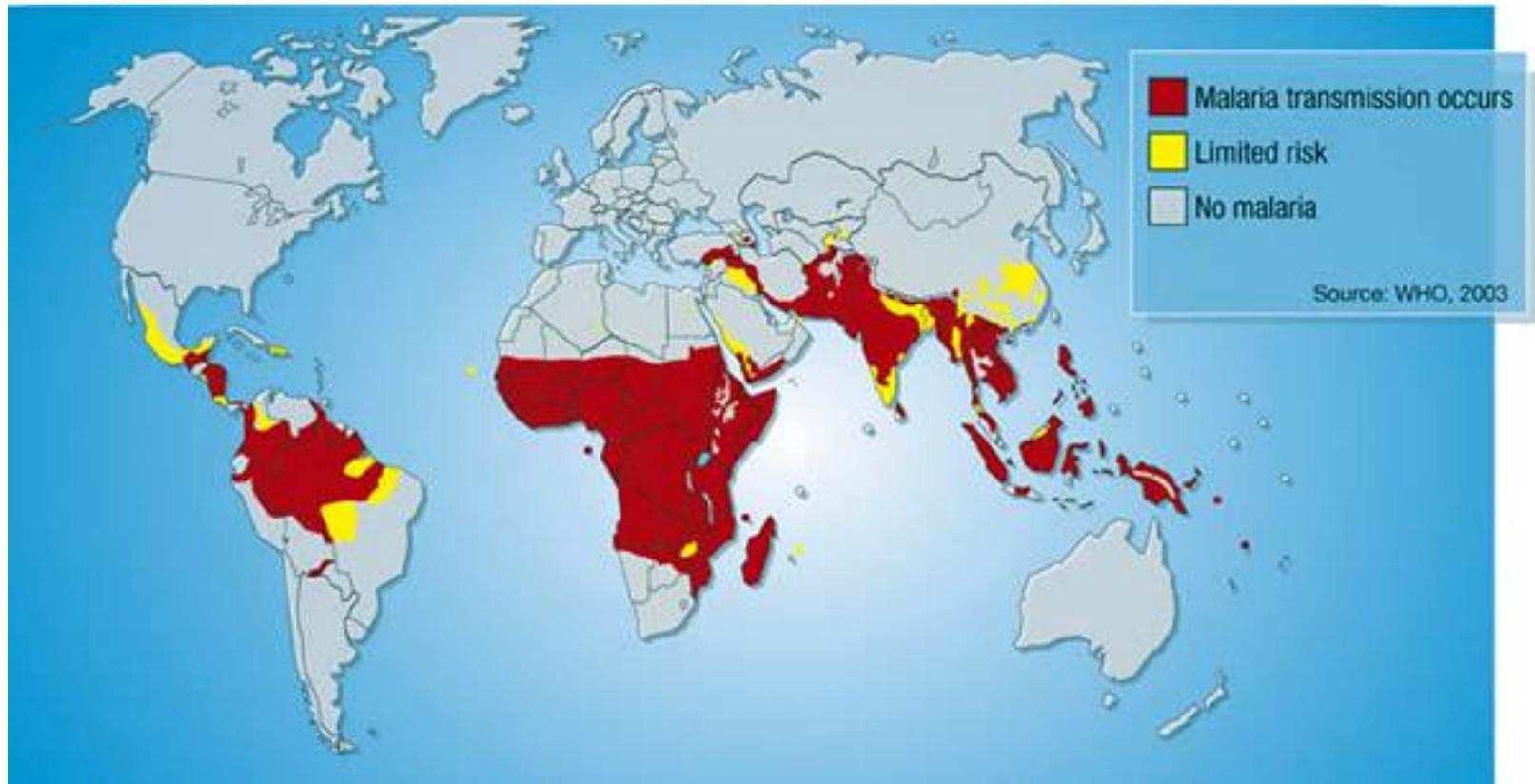
# Malária na história

- **Características da febre malárica presente em escritos chineses e egípcios de 3 mil anos A.C. e em escritos médicos brasileiros desde o século XVI.**
- **Em 1900, 80% da superfície terrestre era atingida pela malária (com exceção de regiões polares e sub-polares).**
- **No Brasil, no final do século XIX, a malária estava em todo território nacional. Grande epidemia na Amazônia (exército da borracha).**
- **Após a segunda guerra, houve uma campanha de combate à malária financiada por Getúlio e pela Fundação Rockefeller (DDT).**
- **A malária sumiu das cidades porém não da Amazônia (floresta grande reservatório do mosquito assim como nativos assintomáticos).**

# Plasmódios e a malária

- 1) História
- 2) Epidemiologia**
- 3) Transmissão
- 4) Aspectos Clínicos
- 5) Diagnóstico
- 6) Tratamento
- 7) Prevenção & Controle

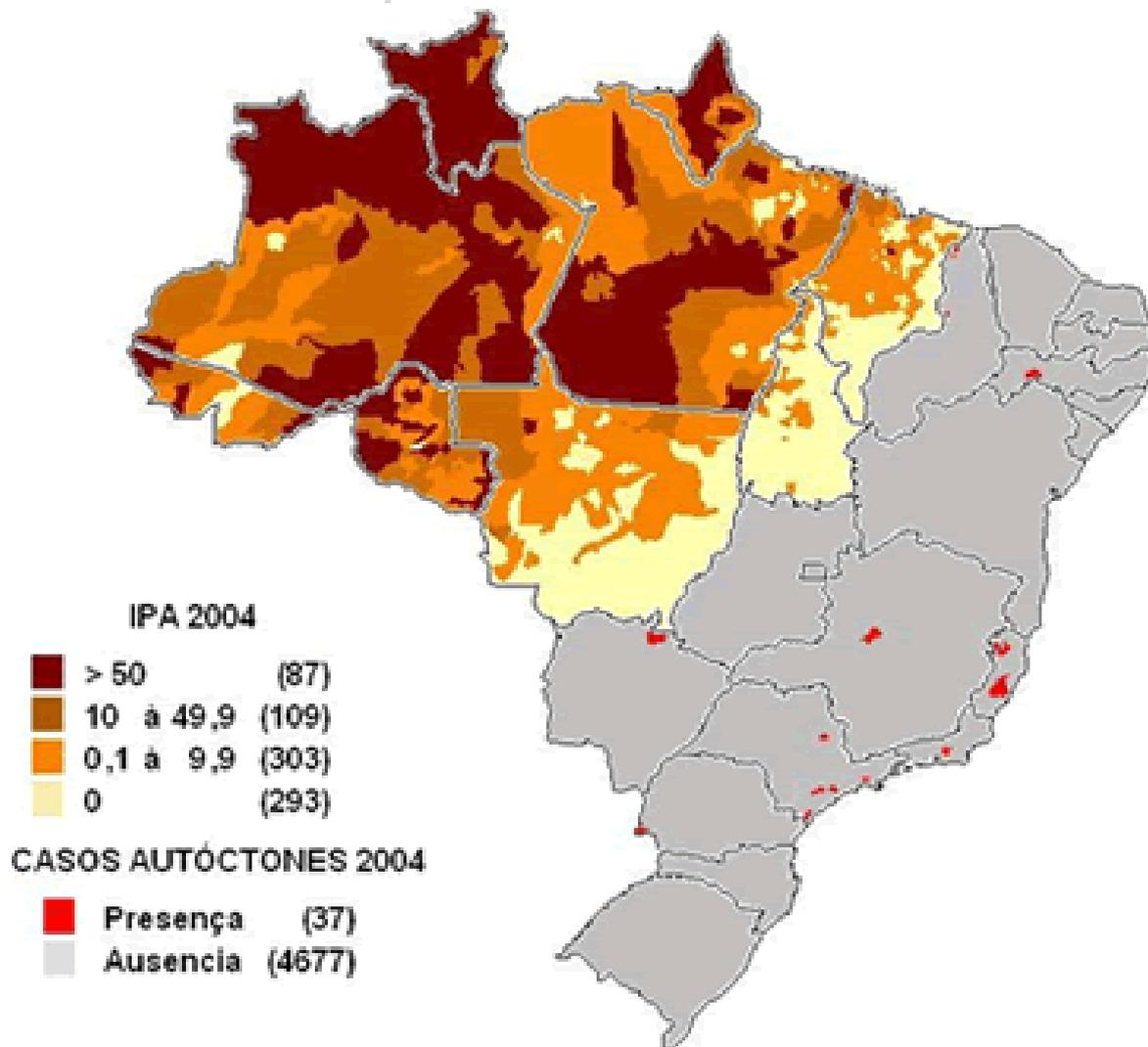
# Incidência da Malária no Mundo



- 300 – 500 milhões de casos / ano
- 1-3 milhões de óbitos / ano
- Mulheres grávidas e crianças menores de 5 anos
- 90% dos casos em regiões de savana e floresta equatorial da África

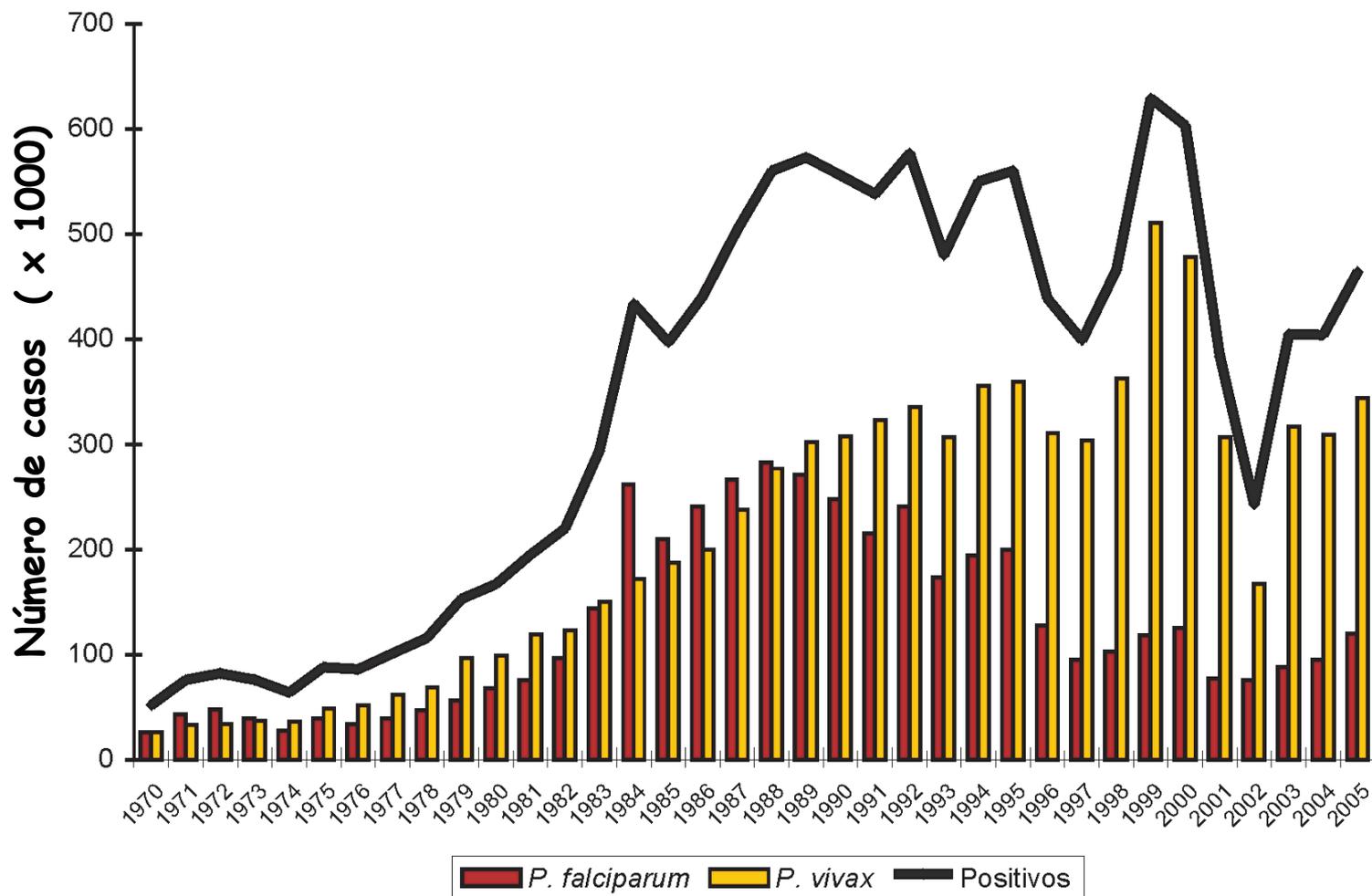
# Incidência da Malária no Brasil

Mapa transmissão da malária. BRASIL, 2004.



Fonte: SVS/MS. Atualizados em 06.10.2005. Dados sujeitos a alteração

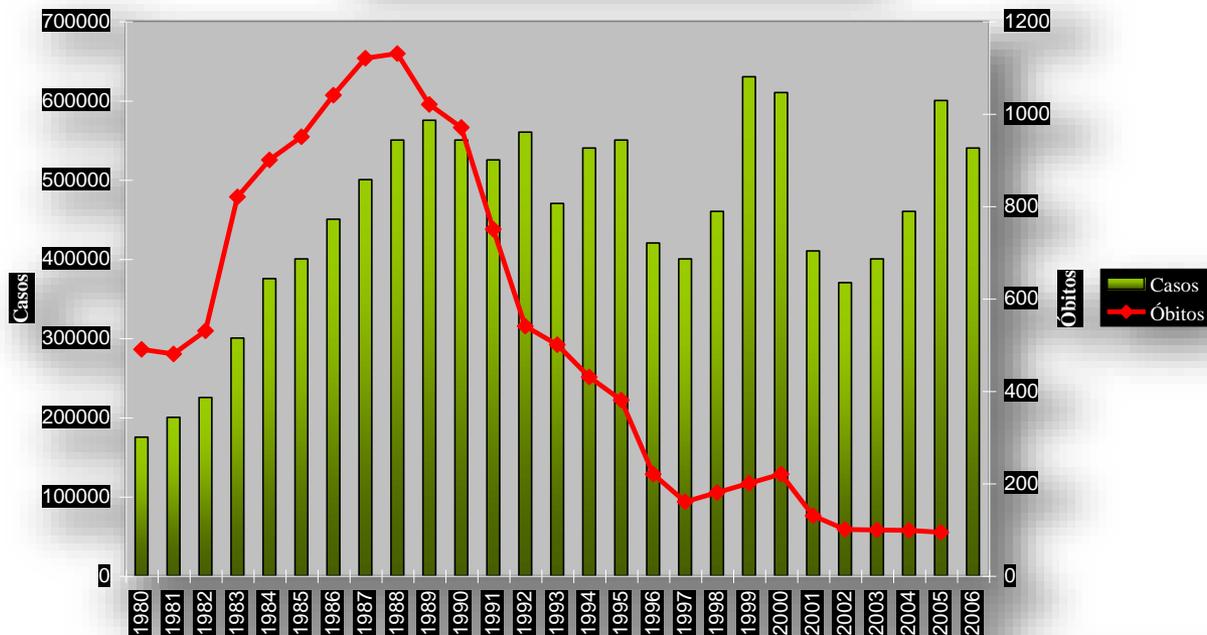
# Incidência da Malária no Brasil (1970 a 2005)



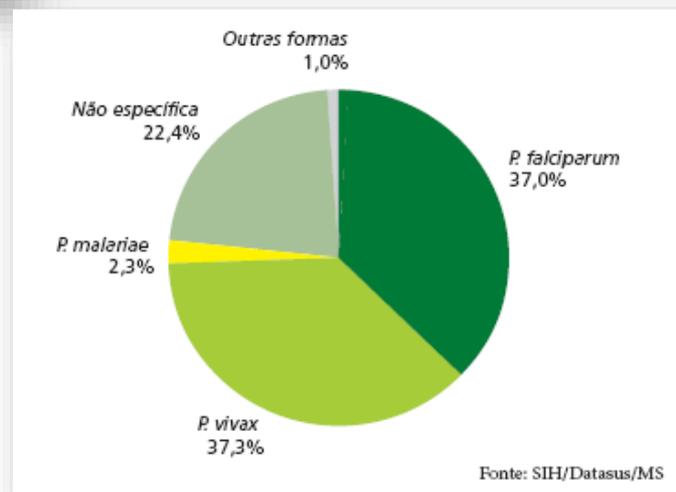
✓ Aproximadamente 75% dos casos de malária são causados pelo *P. vivax*.

# Casos e óbitos no Brasil (1980-2006)

Casos e óbitos no Brasil (1980-2006)



## Internações



# Plasmódios e a malária

- 1) História
- 2) Epidemiologia
- 3) Transmissão**
- 4) Aspectos Clínicos
- 5) Diagnóstico
- 6) Tratamento
- 7) Prevenção & Controle

# Anofelinos

- desenvolvimento em diferentes tipos de coleções de água - salobra, doce
- adulto: hábitos noturnos ou crepusculares
- ciclo esporogônico completo de *Plasmodium*
- ±350 espécies (± 30 a 50 são capazes de transmitir o plasmódio)
- vetores mais importantes da malária no Brasil: *An. darlingi*, *An. aquasalis* e *An. cruzi*



# Estágios de desenvolvimento do mosquito



Ovos - 1-3 dias



Larvas - 7-9 dias



Pupas - 24 hs



Alados

- Machos ~ 15 dias
- Fêmeas ~ 40 - 50

**Holometábolo**



© 1999 Stephen Doggett.



Fêmeas - Repasto sanguíneo - 2-3 dias, postura 70-90 ovos/fêmea

*Anopheles ssp*

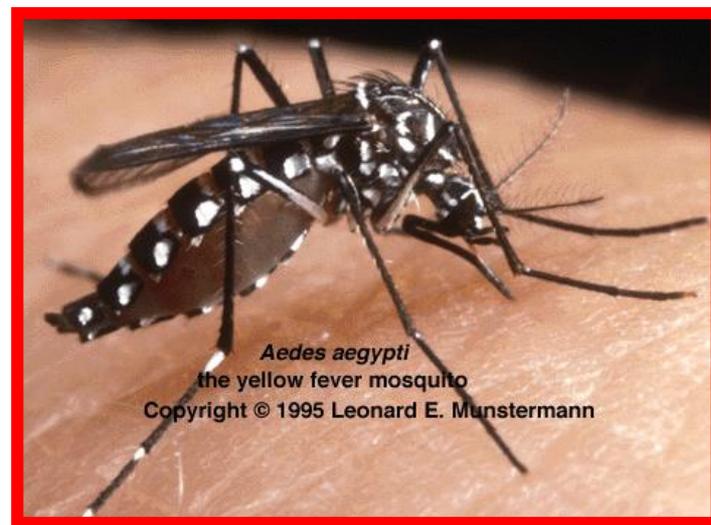
# Vetores e não-vetores de *P. vivax* e *falciparum*



*Anopheles darlingi*



*Anopheles gambiae*



*Aedes aegypti*  
the yellow fever mosquito  
Copyright © 1995 Leonard E. Munstermann

## Malária

✓ *Anopheles darlingi*



## Dengue

✓ *Aedes aegypti*

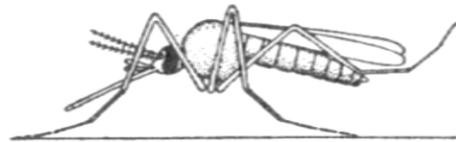
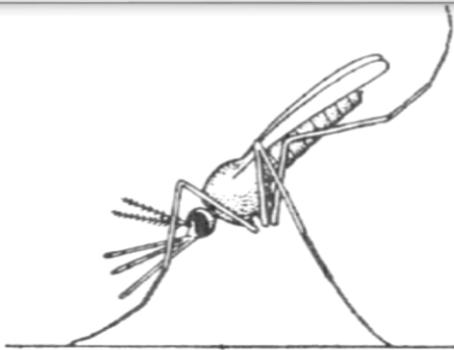


## Filariose

✓ *Culex pipiens*



Posição de pouso

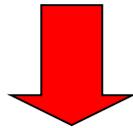


# Taxonomia dos plasmódios

Reino   Filo   Classe   Ordem   Gênero   Espécie

Protozoa

Apicomplexa



Conoidasida

Haemospororida

Plasmodium

Caracterizados pela presença de um complexo apical em algum dos estágios do seu ciclo de vida

*P. vivax*  
*P. falciparum*  
*P. ovale*  
*P. malariae*

Vetor e hospedeiro definitivo: *Anopheles spec.*

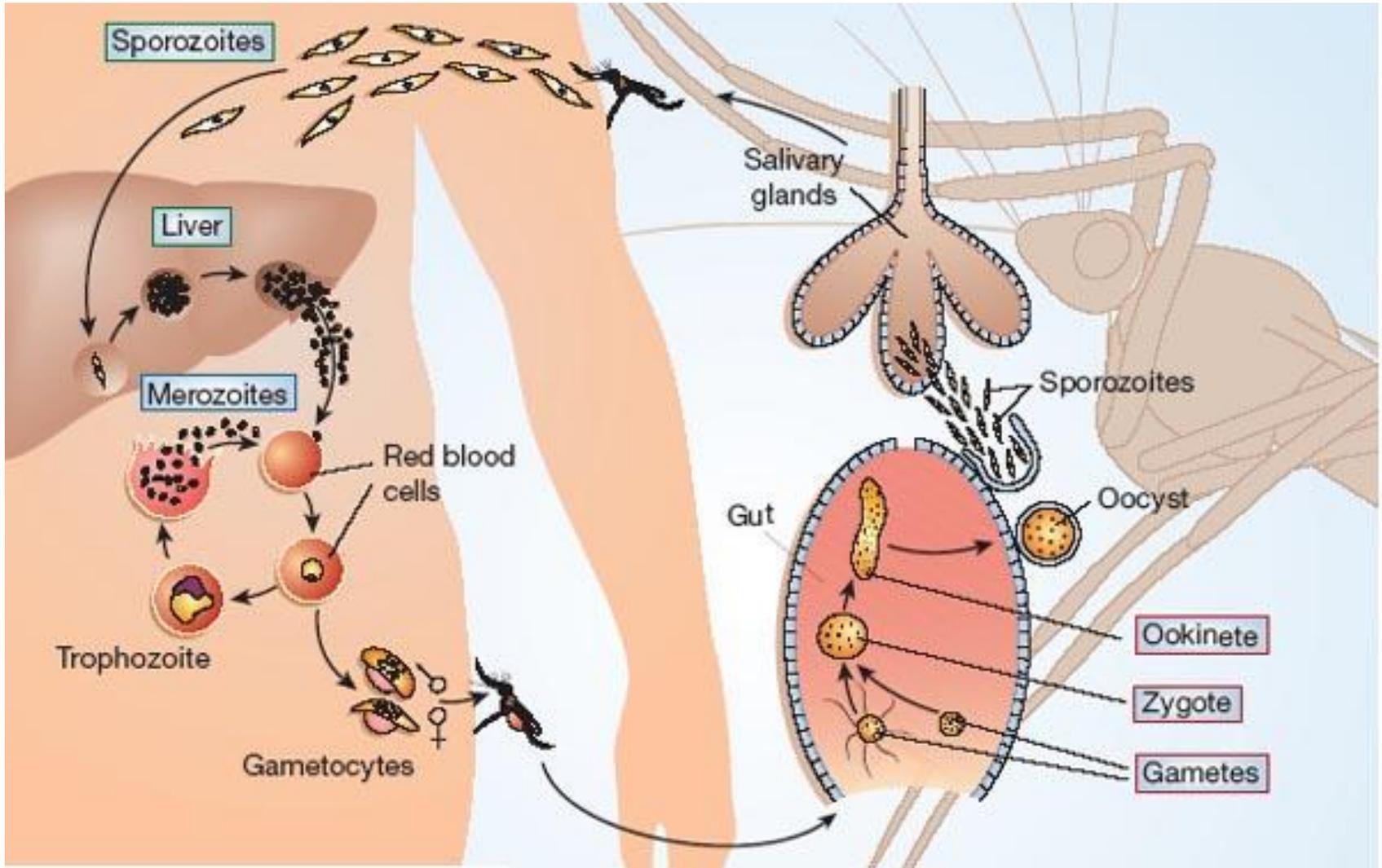
Na África: *Anopheles gambiae*

No Brasil: *Anopheles darlingii*

# Diferentes espécies de *Plasmodium*, seus hospedeiros e localização geográfica

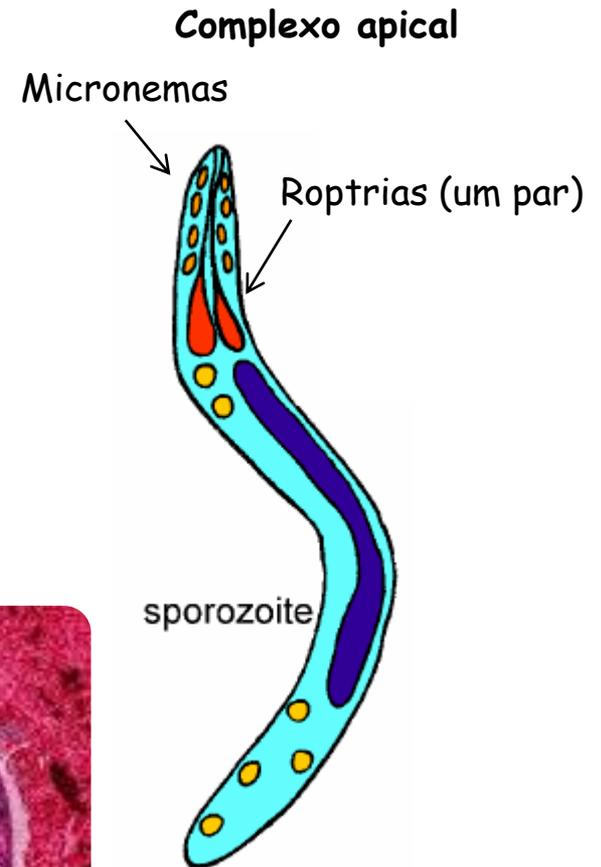
Espécie	Hospedeiro Natural	Localização geográfica
<i>P. falciparum</i>	Homem	Regiões Tropicais
<i>P. vivax</i>	Homem	Regiões Tropicais e Sub-tropicais
<i>P. malariae</i>	Homem/Chimpanzé	Regiões Tropicais e Sub-tropicais
<i>P. ovale</i>	Homem	Trópicos da África e Ásia
<i>P. reichenowi</i>	Chimpanzé	África Central
<i>P. cynomolgi</i>	Macacos do Velho Mundo	Sudeste Asiático
<i>P. fieldi</i>	Macacos do Velho Mundo	Malásia
<i>P. inui</i>	Macacos do Velho Mundo	Índia e Sudeste Asiático
<i>P. knowlesi</i>	Macacos do Velho Mundo	Malásia
<i>P. simiovale</i>	Macacos do Velho Mundo	Sri Lanka
<i>P. gonderi</i>	Macacos do Velho Mundo	África Central
<i>P. yoelii</i>	Roedores	África Central
<i>P. berghei</i>	Roedores	África Central
<i>P. gallinaceum</i>	Galinha	Ásia

# Ciclo de vida do *Plasmodium*



# Esporozoíta

- ✓ 10-15  $\mu\text{m}$  de comprimento por 1  $\mu\text{m}$  de diâmetro
- ✓ 2 membranas (externa e interna)
- ✓ Roptrias e micronemas: proteínas necessárias à penetração
- ✓ 2 proteínas de superfície possuem propriedades adesivas ao hepatócito:
  - ✓ CSP (proteína circunsporozoíta)
  - ✓ TRAP (proteína anônima relacionada à trombospondina)



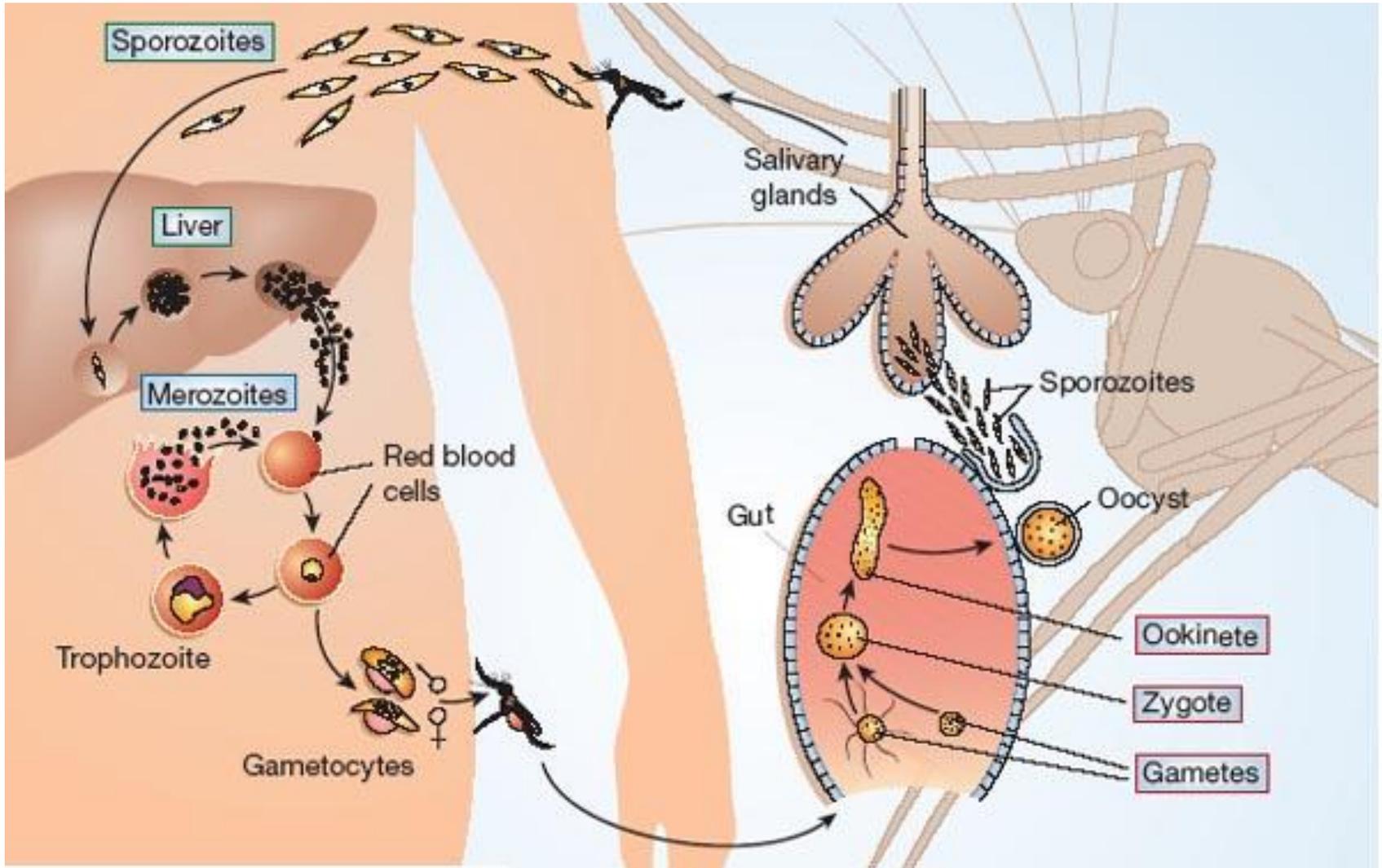
Movie S1  
Sporozoite Gliding in the Skin

**Movimento de esporozoitos  
na pele (derme)**

**Invasão de vasos  
sanguíneos**

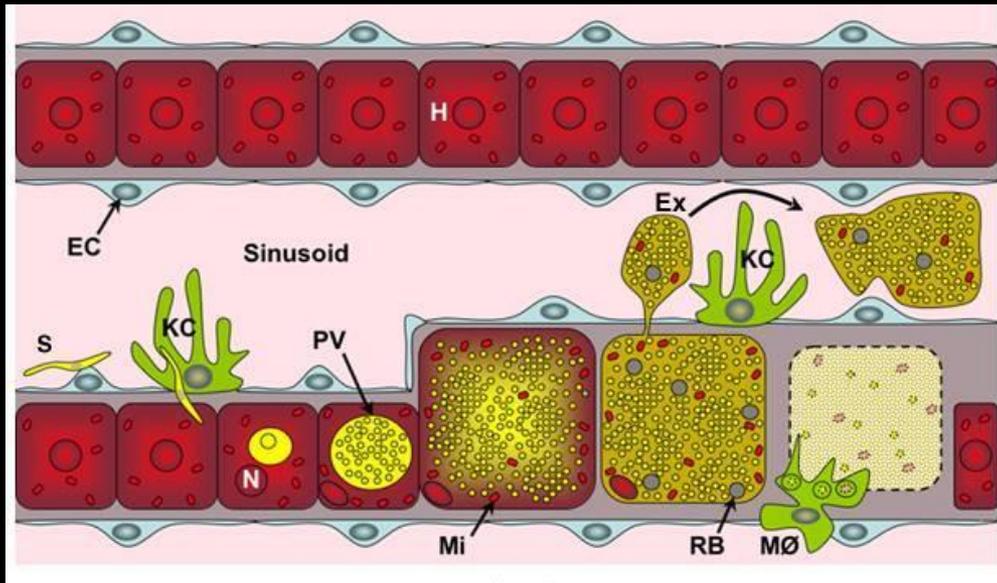
Movie S2  
Blood Vessel Invasion

# Ciclo de vida do *Plasmodium*



## Esporozoítos invadem células de duas maneiras:

- invasão temporária
- invasão definitiva

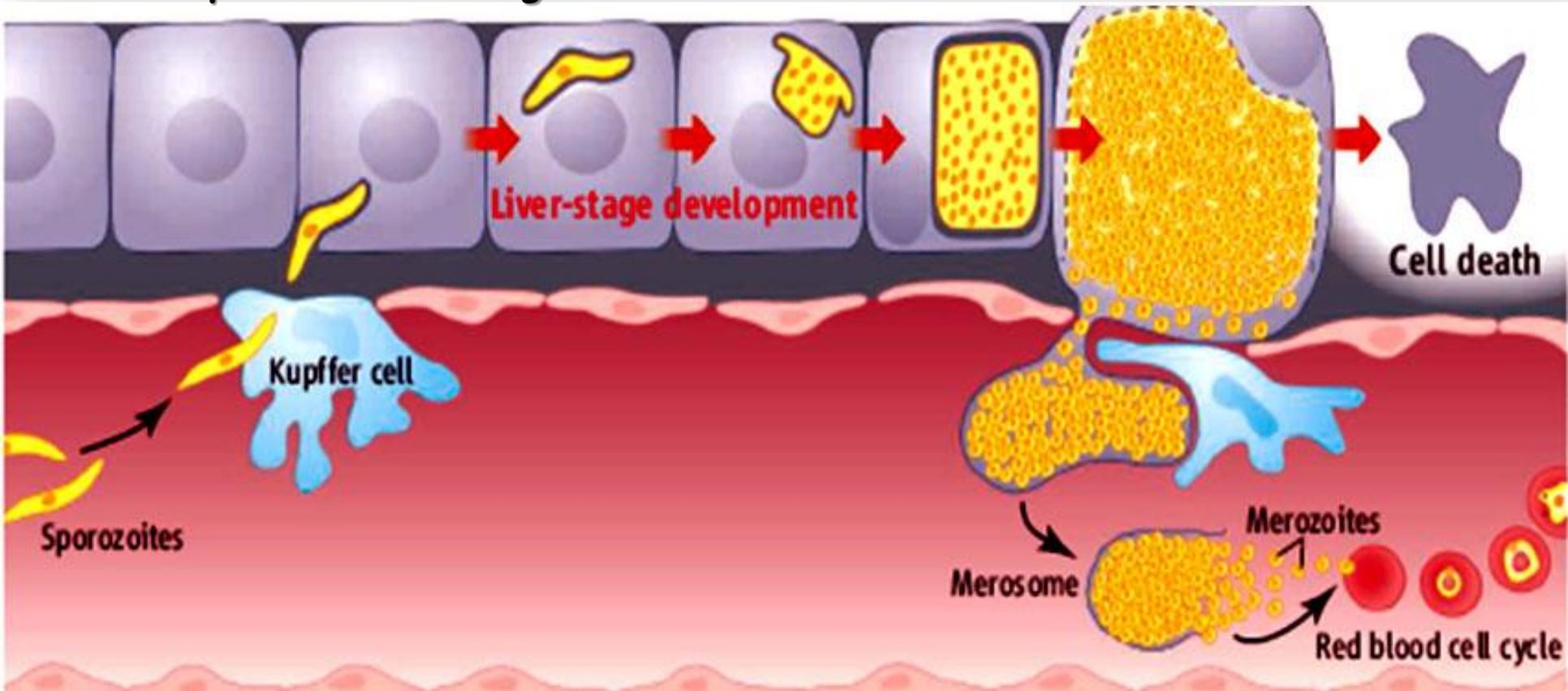


**O contato com citossol de células é necessário para capacitar os esporozoítos à invasão definitiva da célula hepática**



“O parasita sofre então um processo conhecido como esquizogonia (o núcleo divide-se sem divisão da membrana), dando origem a uma estrutura conhecida como **esquizonte** (ou criptozoíta)”.

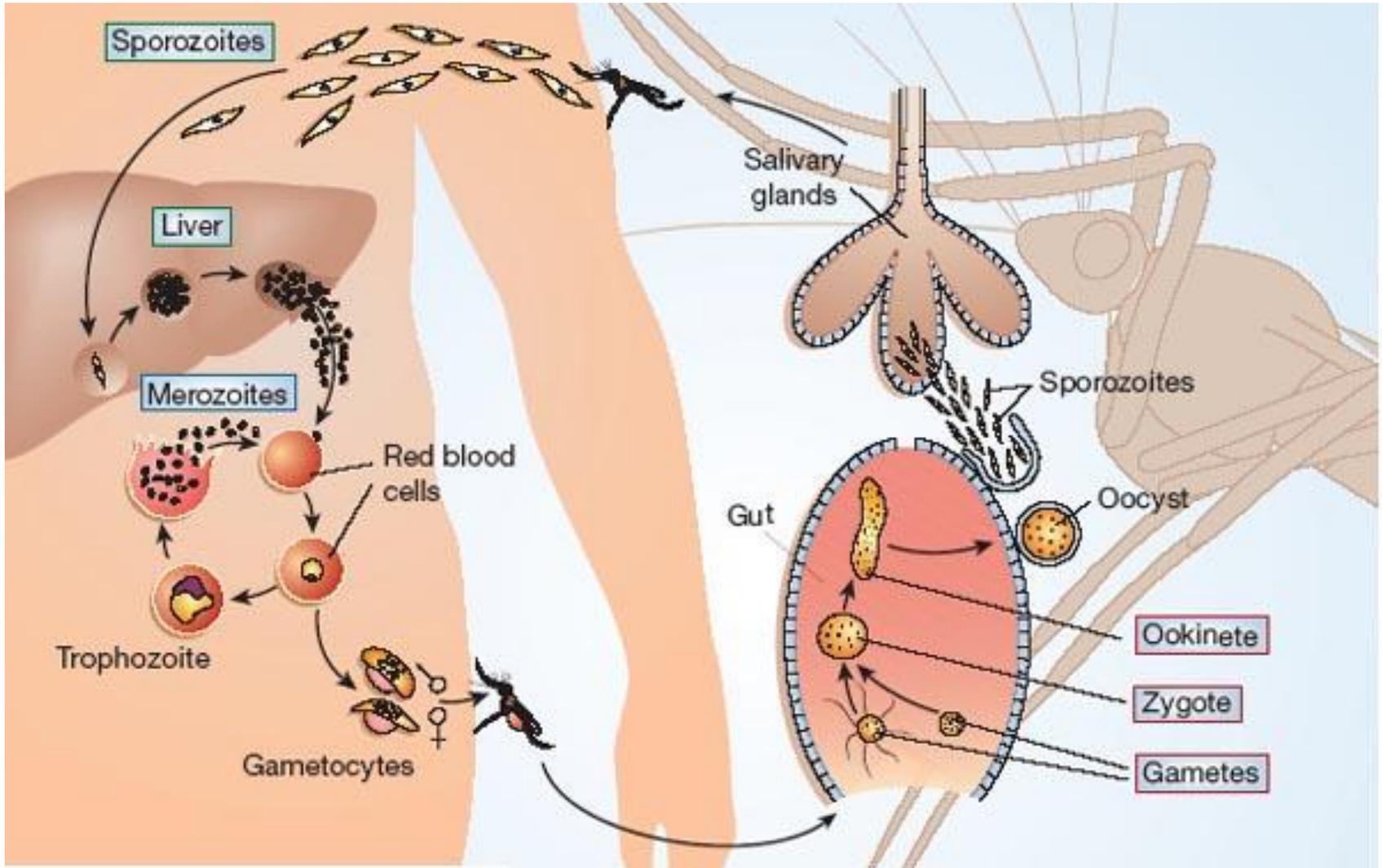
- O esquizonte dará origem a inúmeros merozoítos



Número de merozoítos por esquizonte tecidual

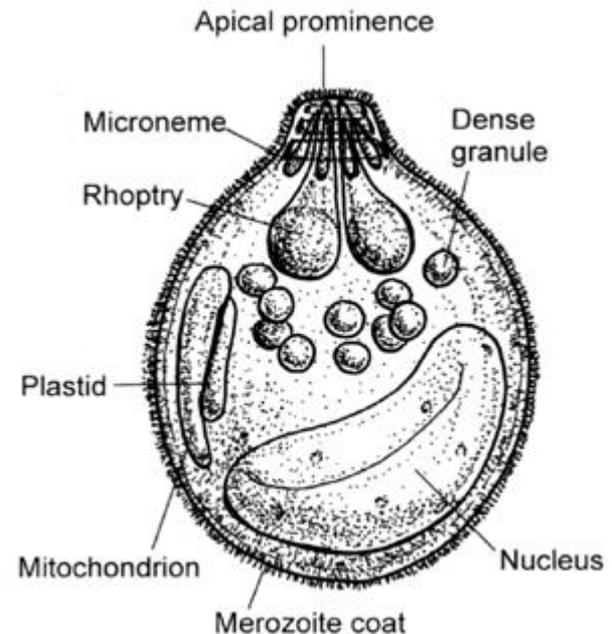
<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
10.000	2.000	40.000	15.000

# Ciclo de vida do *Plasmodium*



# Merozoíto

- ✓ invadem as hemácias
- ✓ tem forma oval
- ✓  $1 \times 1,5 \mu\text{m}$
- ✓ 2 membranas (externa e interna)
- ✓ roptrias e micronemas: proteínas necessárias à penetração

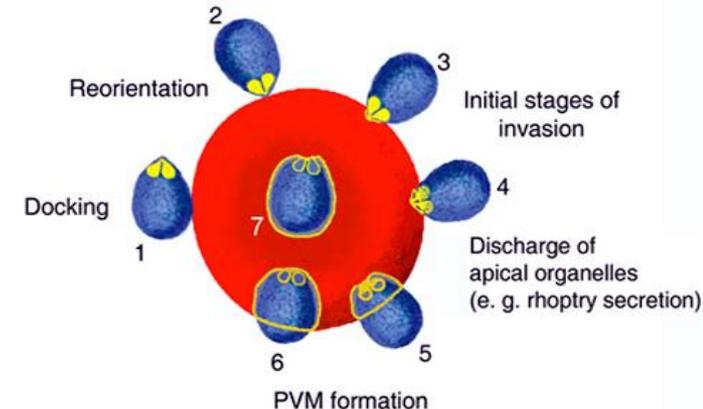


## Tipos de eritrócitos que infecta

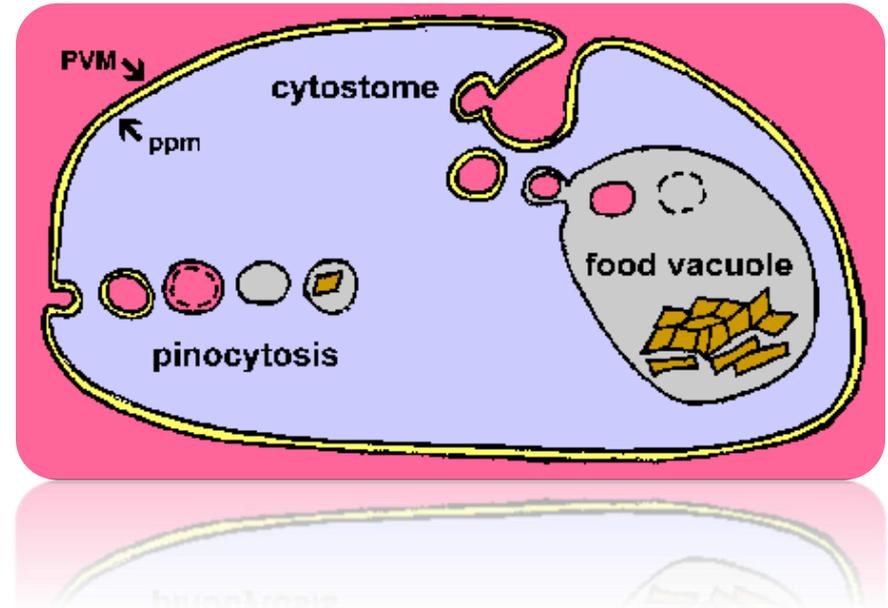
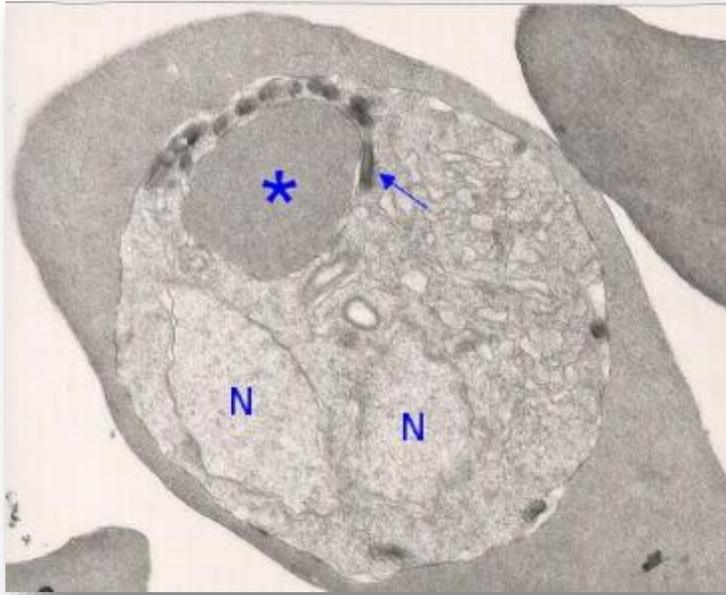
*P. vivax*   *P. malariae*   *P. falciparum*   *P. ovale*

Reticulócitos	Eritrócitos maduros	Todas as idades	Reticulócitos
---------------	---------------------	-----------------	---------------

- A invasão da hemácia é facilitada pela secreção de enzimas na roptria
- A interação firme/invasão depende de proteínas da superfície do merozoíta e da hemácia:
  - *P. vivax*: Duffy binding protein 1 e 2 (parasita) e fator Duffy (RBC)
  - *P. falciparum*: EBA-175 (parasita) e glicoforinas (RBC)



# Trofozoíto



- ✓ É a forma encontrada dentro do eritrócito após 10-18 horas de infecção.
- ✓ Digere a hemoglobina da hemácia dentro do vacúolo alimentar.
- ✓ Trofozoíto maduro: inicia a expressão de proteínas capazes de localizar-se na superfície da hemácia.

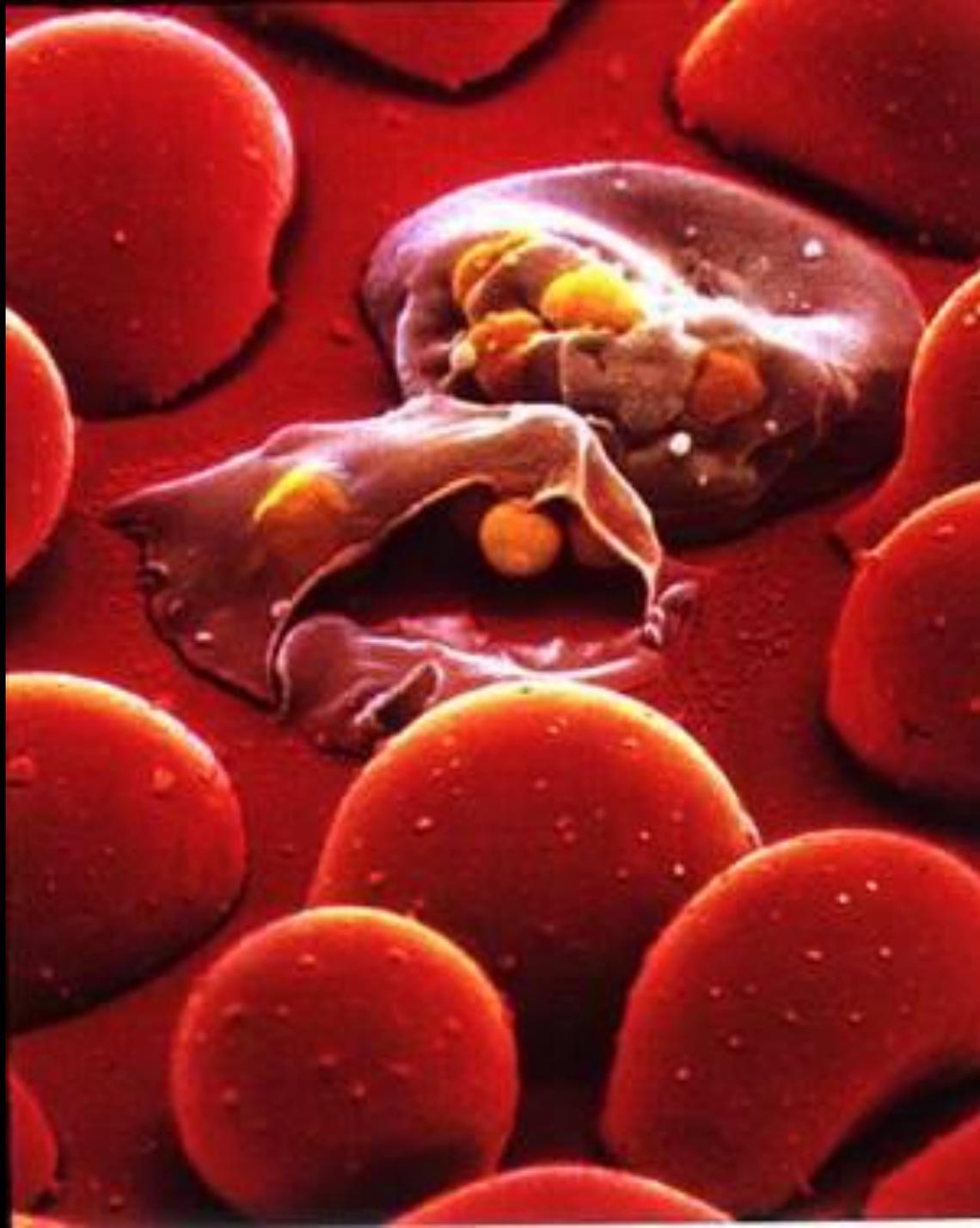
# Esquizonte

- **Esquizogonia:** forma de reprodução assexuada em que ocorrem múltiplas mitoses, dando origem a uma células multinucleada. Uma vez que o núcleo e as organelas se replicaram, ocorre citocinese, dando origem aos merozoítos.
- Expressam proteínas que vão parar na superfície da hemácia infectada.



## Números de merozoítos/hemácia

<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
12-24	6-12	8-24 (ou +)	4-16

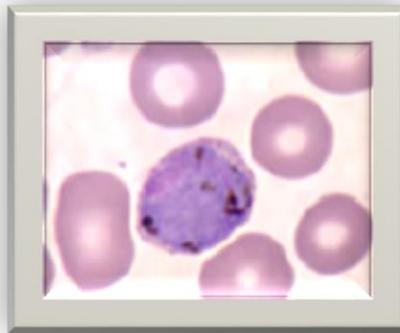


# Gametogênese

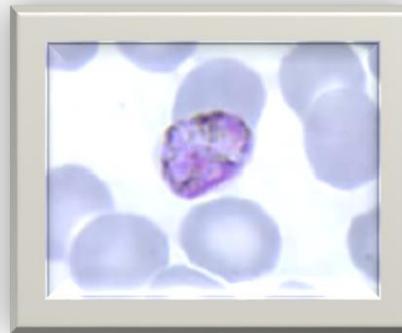
- ✓ Formação dos gametas (gametócito masculino e feminino).
- ✓ Estímulo ou mecanismo que desencadeia a diferenciação é desconhecido.
- ✓ *P. falciparum*: 12-15 dias para desenvolvimento.
- ✓ *P. vivax*: 36 horas



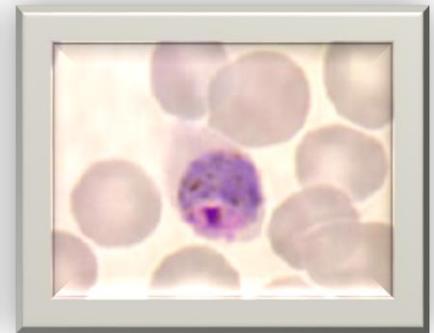
*P. falciparum*



*P. vivax*

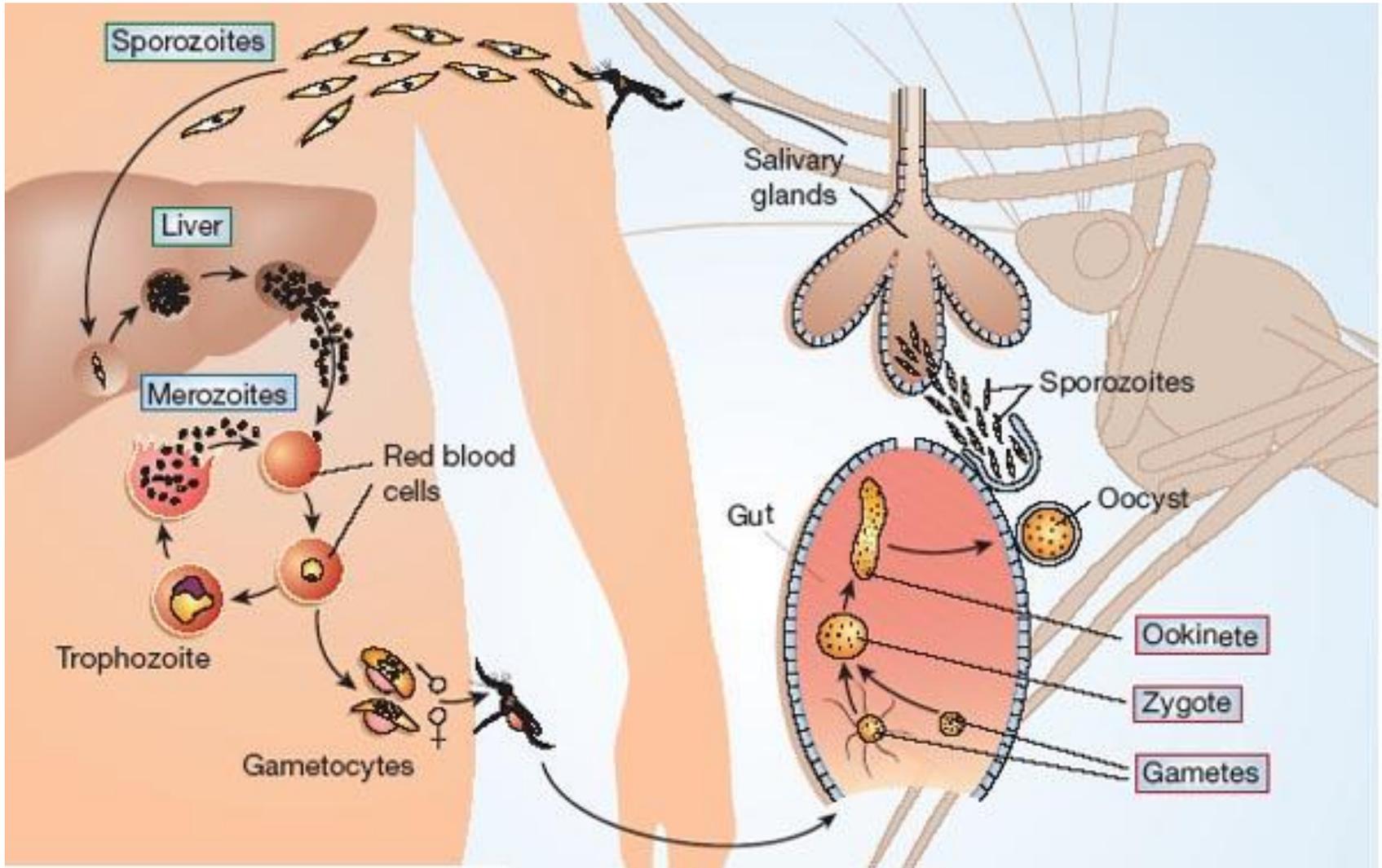


*P. malariae*

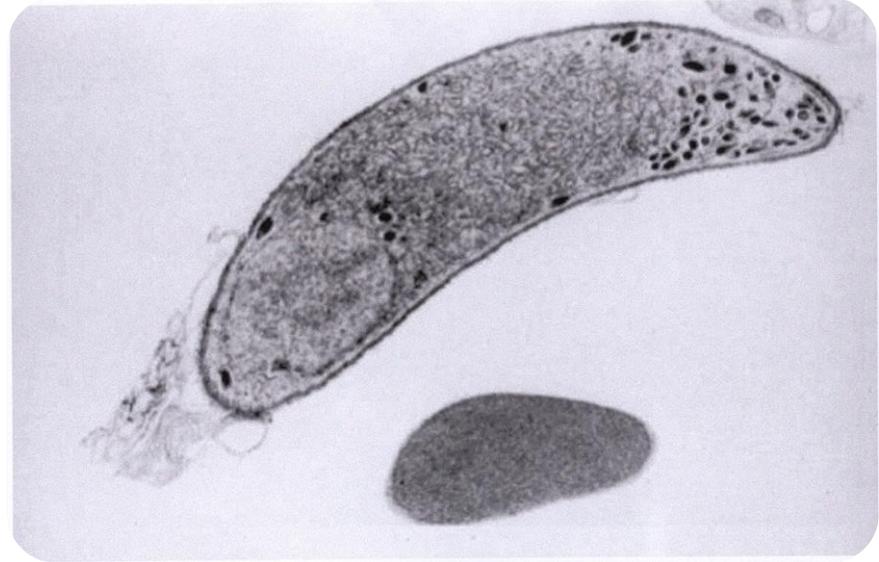
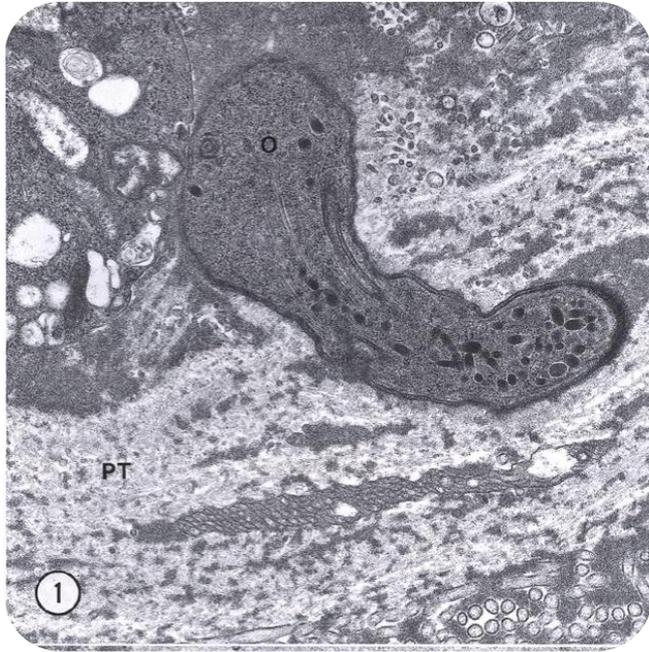


*P. ovale*

# Ciclo de vida do *Plasmodium*



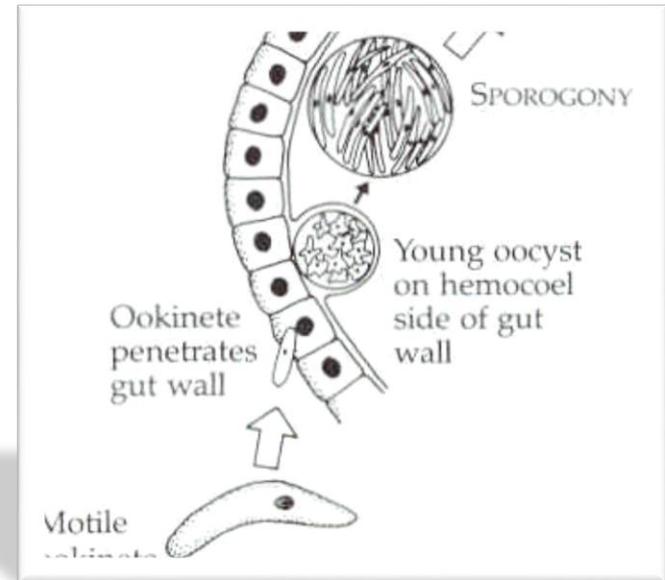
# Zigoto e oocineto

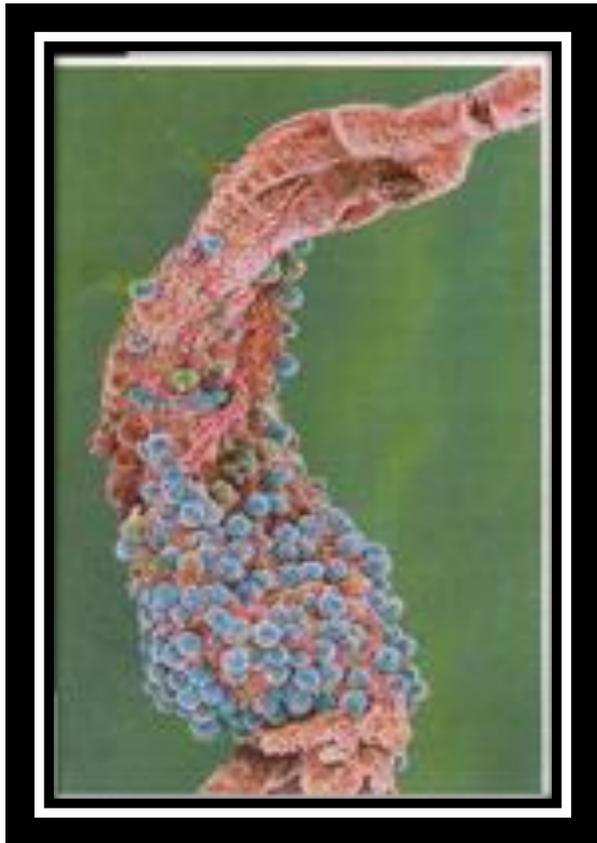
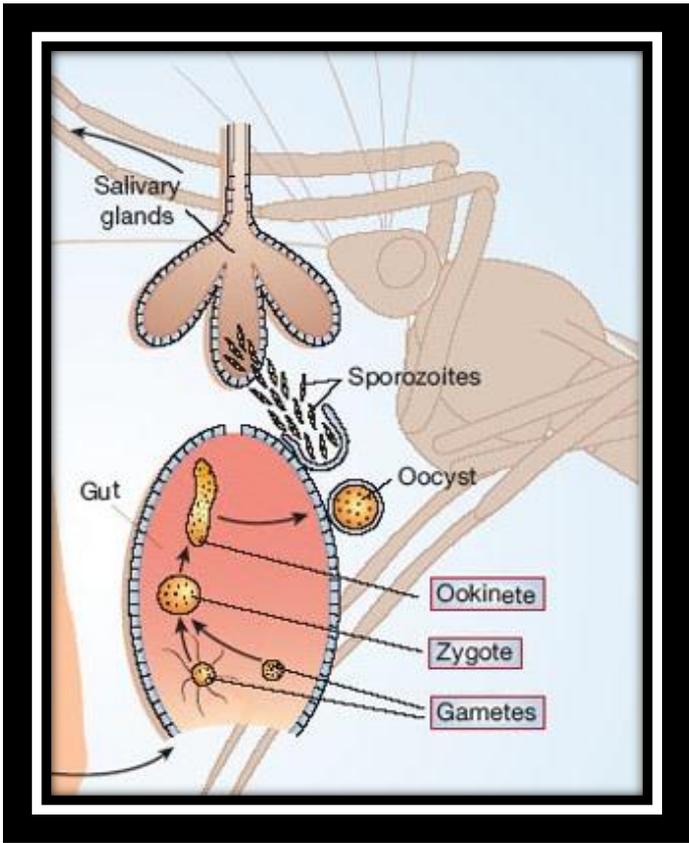


- Fertilização forma um zigoto diploide.
- Madura por 18-24 horas.
- Alonga-se, adquire mobilidade (oocineto) e se desloca para atravessar a parede do estômago do mosquito.
- Tamanho varia de 10-20  $\mu\text{m}$  (dependendo da espécie).

# Desenvolvimento no mosquito: do oocineto ao oocisto

- ✓ O oocineto transforma-se em oocisto ao envolver-se por uma grossa cápsula com 0.1-0.2  $\mu\text{m}$  de espessura.
- ✓ 10-12 dias de desenvolvimento para *P. falciparum* e 8-10 dias para *P. vivax*.
- ✓ **Divisão nuclear reducional, haplóide novamente.**
- ✓ multiplicação para formar milhares de esporozoítos.





Eventualmente, o indivíduo infectado vai para um criadouro de Anofelinos...



# Fatores importantes na transmissão

- vetores competentes
- condições ecológicas apropriados para os vetores
- temperatura média acima 16-20°C
- indivíduos infectados (-> fonte de gametócitos!)



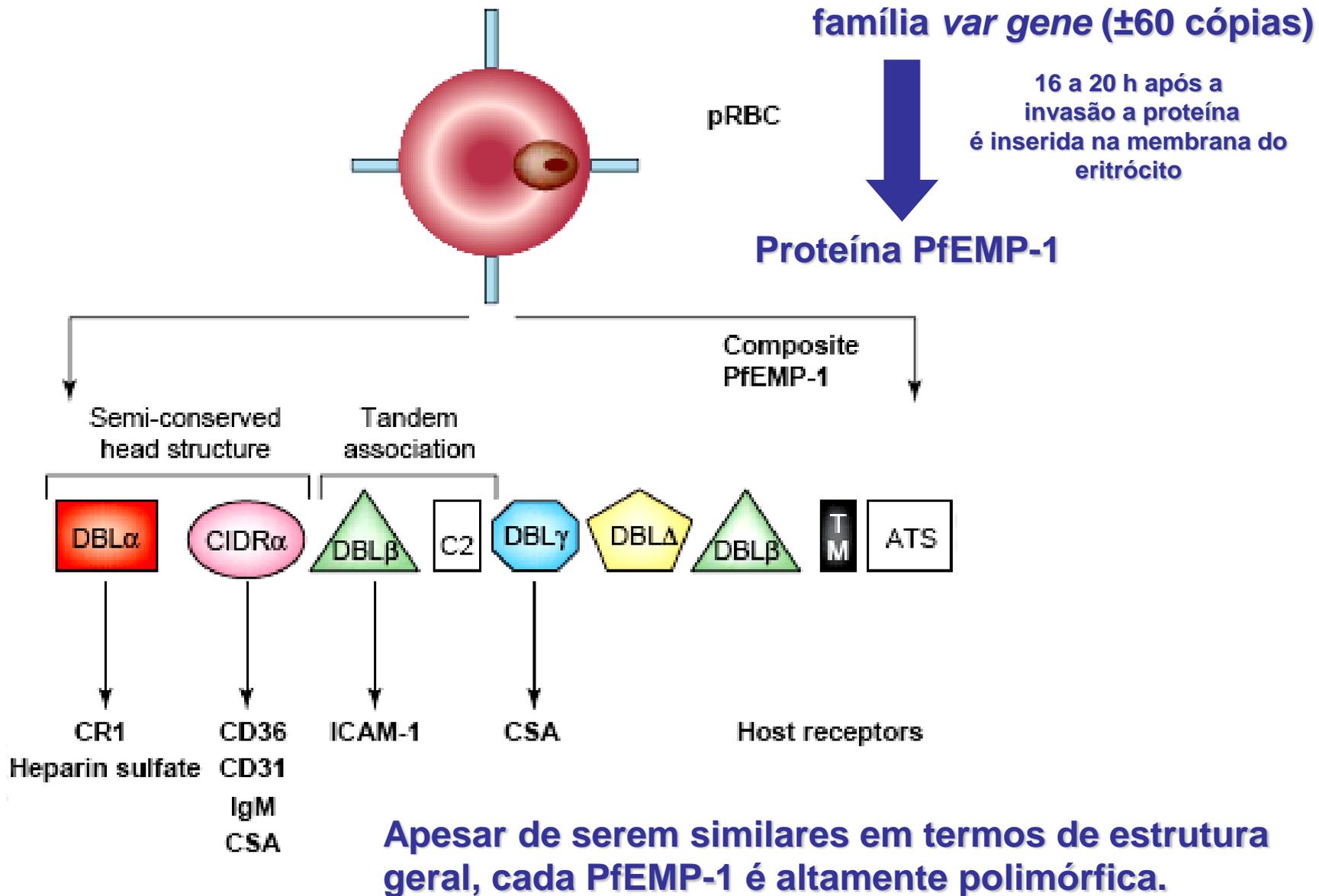
# Plasmódios e a malária

- 1) História
- 2) Epidemiologia
- 3) Transmissão
- 4) Aspectos Clínicos**
- 5) Diagnóstico
- 6) Tratamento
- 7) Prevenção & Controle

# Estratégias de escape

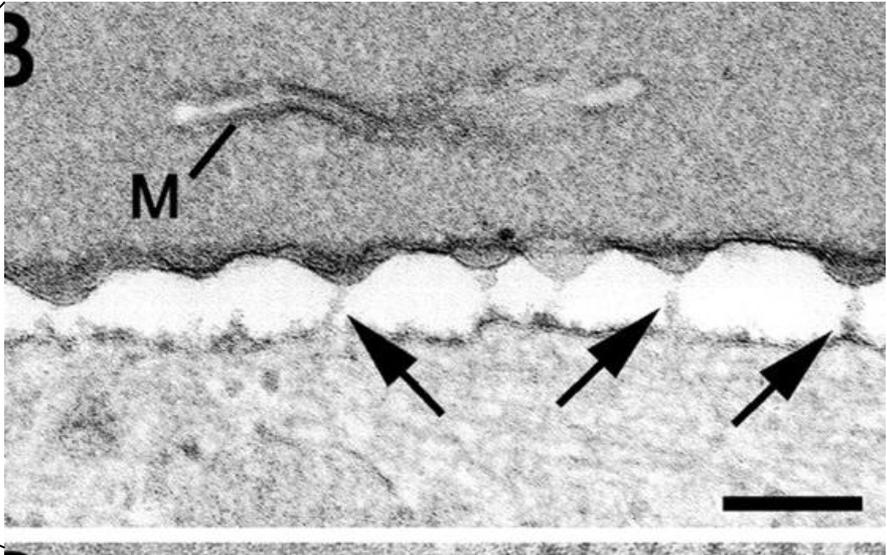
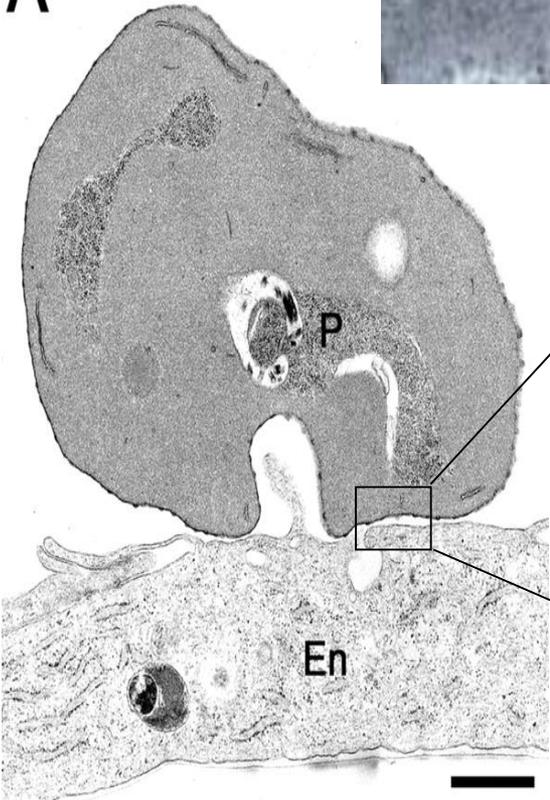
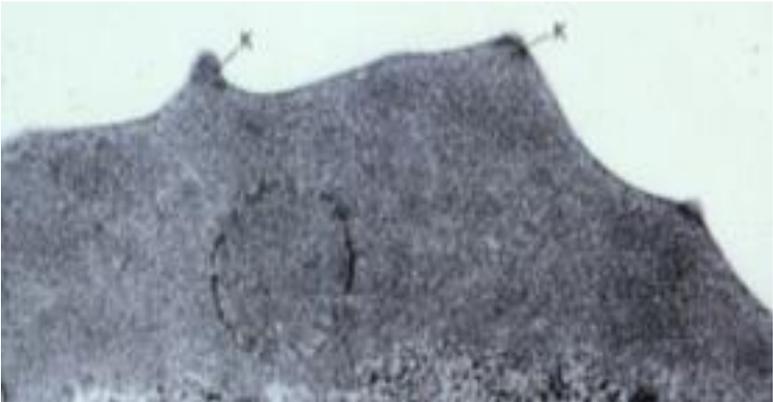
Estratégias para modular a resposta imunológica do hospedeiro

- Crescimento intracelular em células com pouco ou sem apresentação em MHC classe 1
- Não deixar a hemácia infectada passar pelo baço: citoaderência (apenas *P. falciparum*) e variação antigênica
- Interferência imunológica: anergia, inibição da resposta celular contra estágios hepáticos



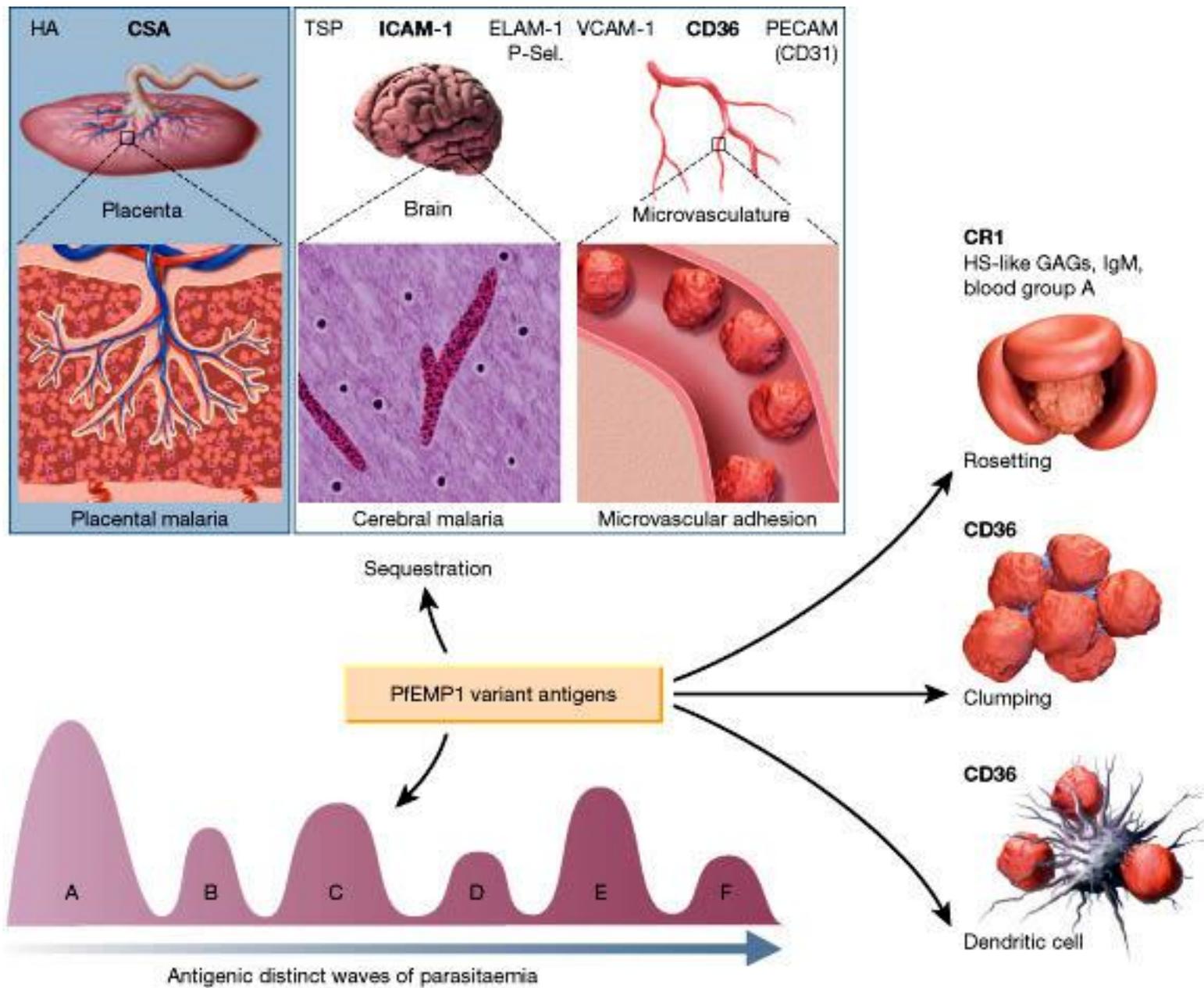
Hemácias infectadas com formas >20h após reinvasão tem protrusões (“knobs”)

iRBC <sup>A</sup>



Célula endotelial

(Horrocks et al. 2005)



# Patogenia

	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Período de Incubação	8-27 dias	15-30 dias	8-25 dias	9-17 dias
Presença de Hipnozoítas	Sim	Não	Não	Sim
Número de merozoítas por esquizonte tecidual	10.000	2.000	40.000	15.000
Parasitemia Média (mm <sup>3</sup> )	50.000	20.000	50.000-500.000	9.000
Tipo de eritrócito que infecta	Reticulócitos	Eritrócitos maduros	Todas as idades	Reticulócitos



**Sequestro**



**Obstrução da microvasculatura**



**Isquemia e Hipoxia**



**Patogênese**



**Citocinas vaso ativas**

# Aspectos clínicos

## Sintomas da infecção com *Plasmodium sp.* em pessoas não-imunes

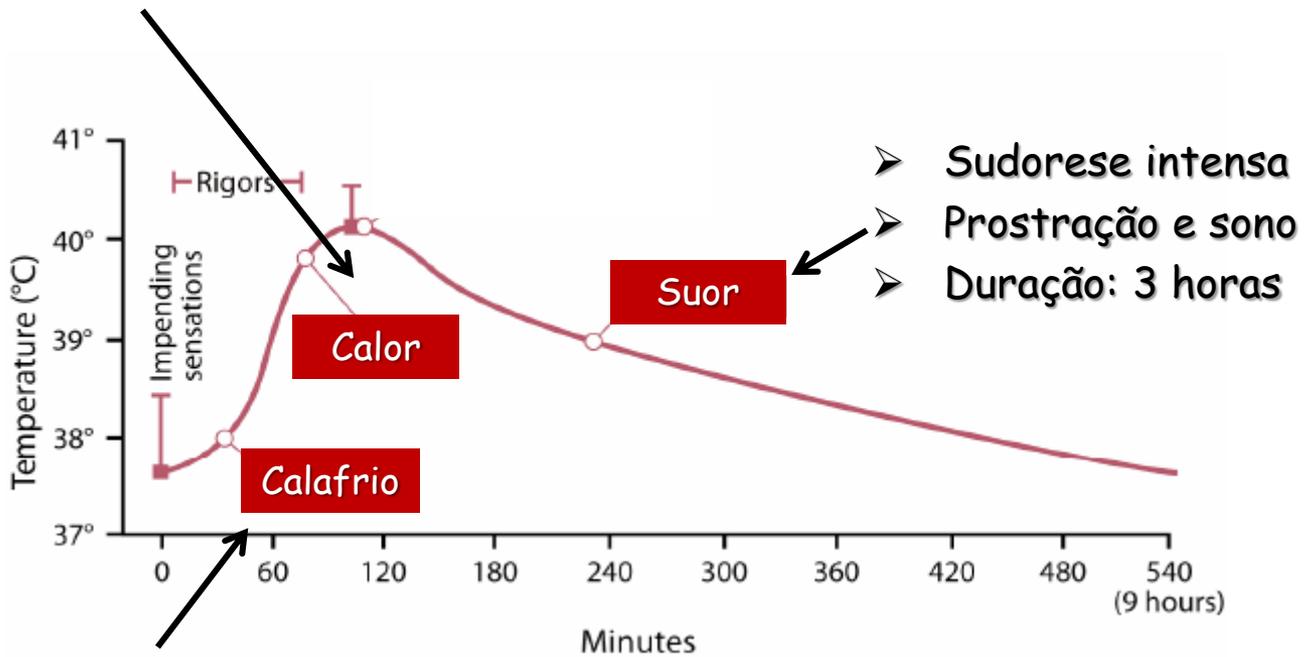
- febre
- cefaléia
- sudorese
- artralgia
- mialgia
- calafrios

**Frequente:** febre intermitente

**as vezes:** esplenomegalia,  
diarréia, vômitos e  
anemia

# IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$

- Calor intenso
- Dor de cabeça
- Náusea e vômito
- Temperatura Alta (39-41°C)
- Duração: 2-8 horas



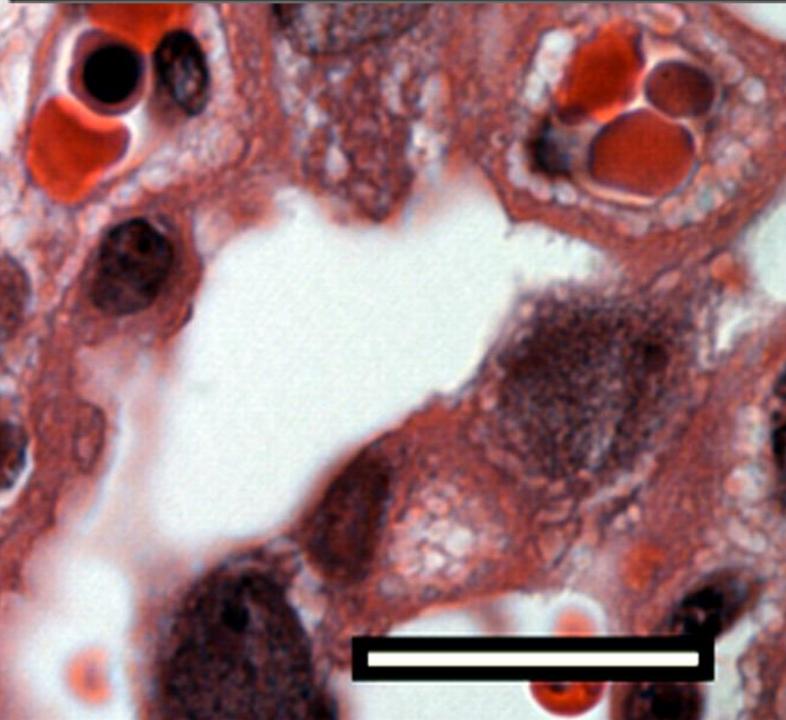
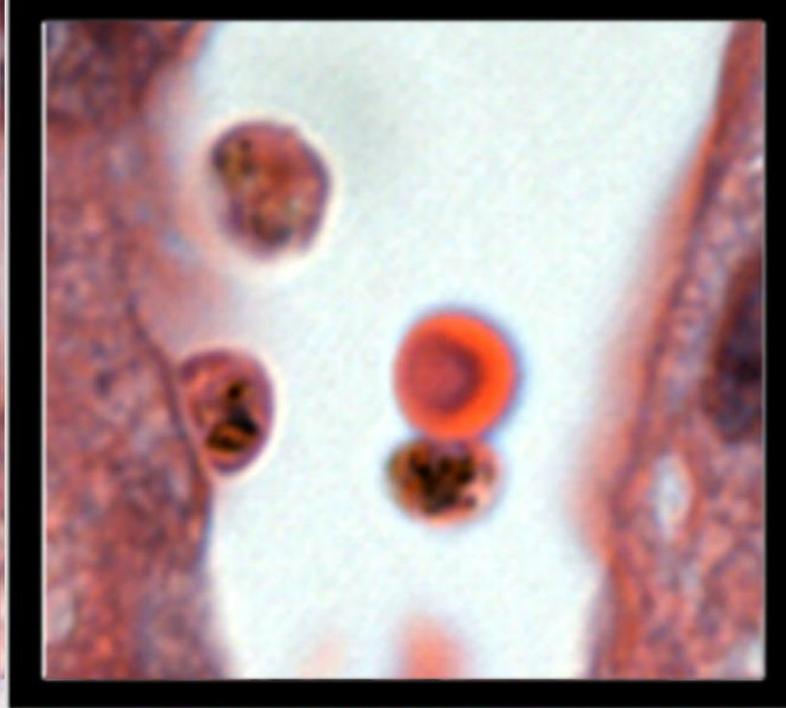
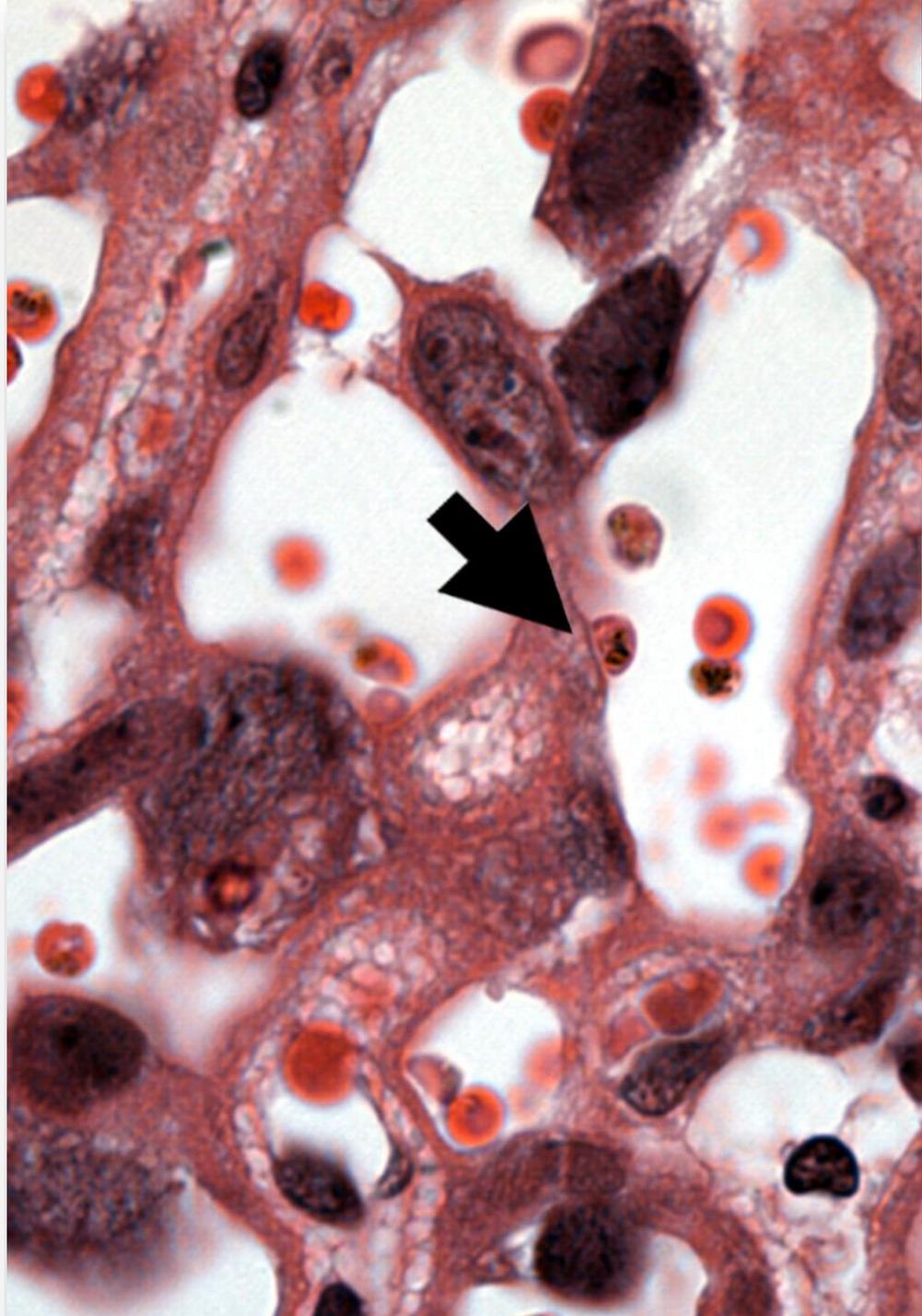
- Forte sensação de frio
- Tremores incontroláveis
- Náusea e vômito
- Duração: 1-2 horas

<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
48 horas	72 horas	36-48 horas	48 horas
Terça benigna	Quartã	Terça maligna	Terça leve

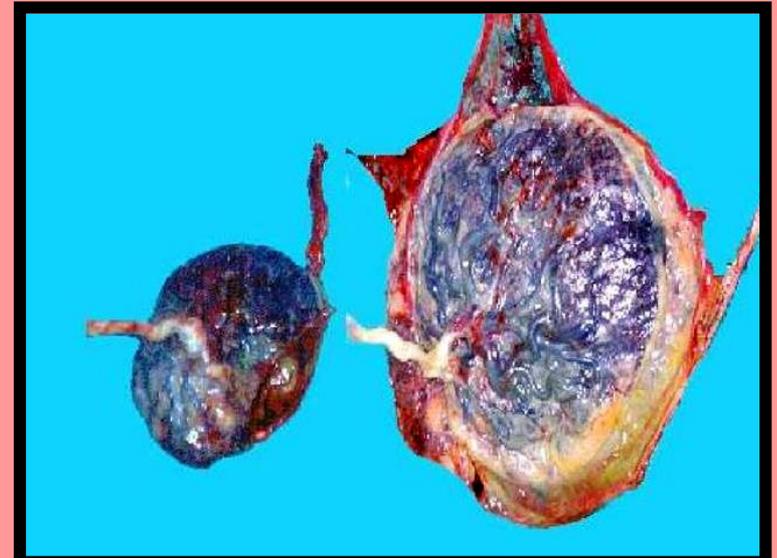
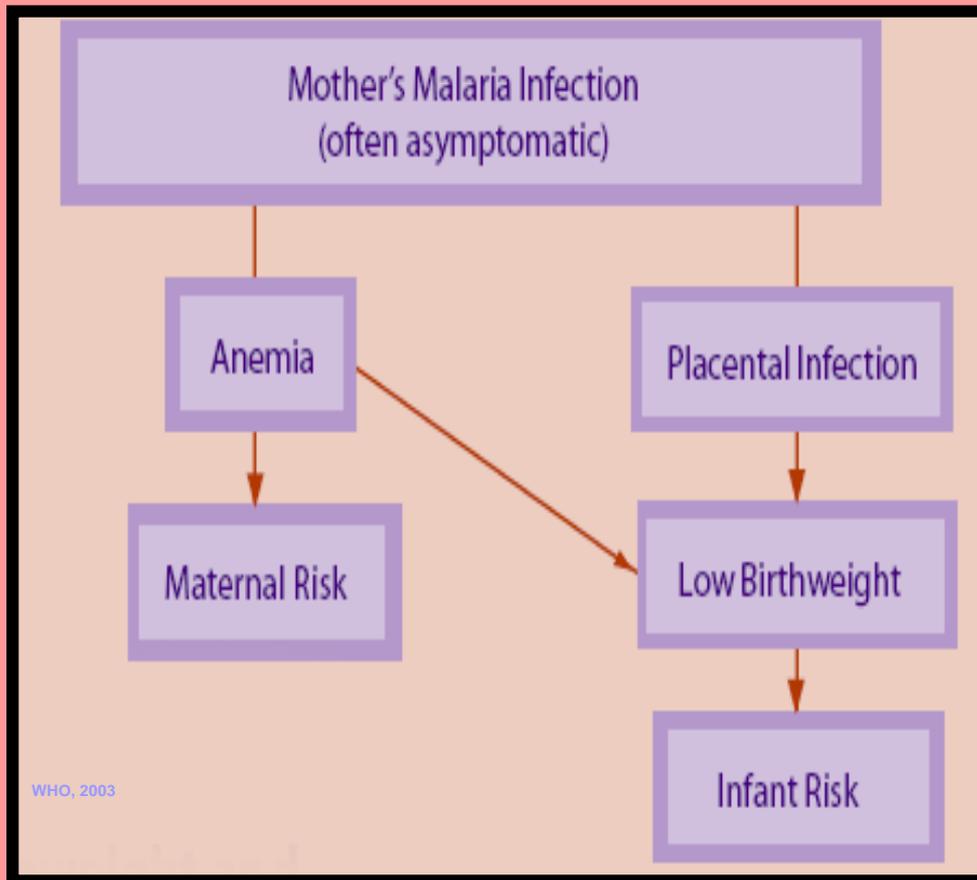
# Aspectos clínicos

## Síndrome severa/fatal associado à malária (Somente em infecções com *P. falciparum*)

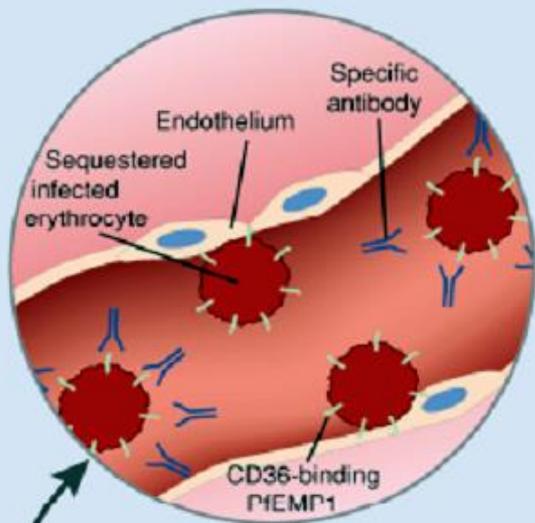
Síndrome	Características Clínicas
Malária cerebral	Perda de consciência, coma, sequelas neurológicas, morte
Anemia Severa	Letargia, níveis de hemoglobina inferiores a 4-6 g/ml
Malária Placentária	Insuficiência placentária, baixo peso à nascença, aborto espontâneo
Outras complicações	Acidose metabólica, stress respiratório, mudanças hemodinâmicas, coagulação intravascular disseminada



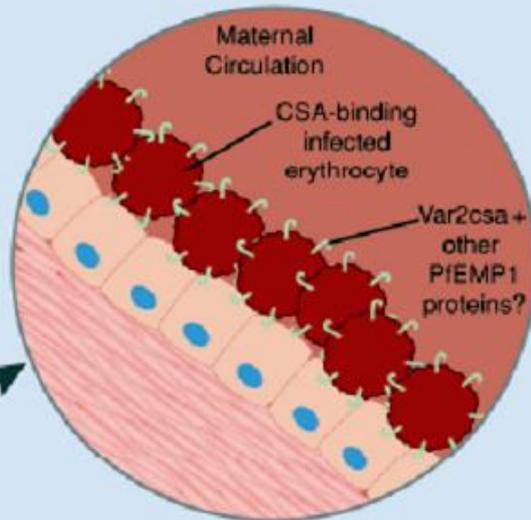
# Malária Associada à Gravidez



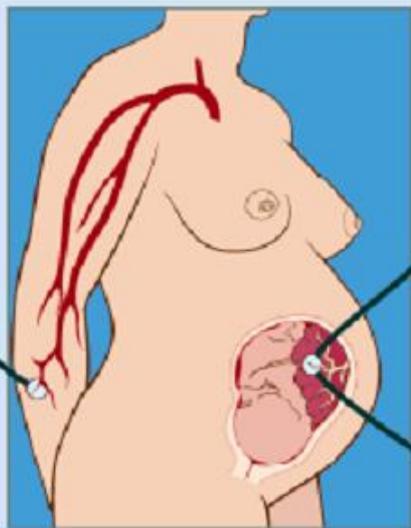
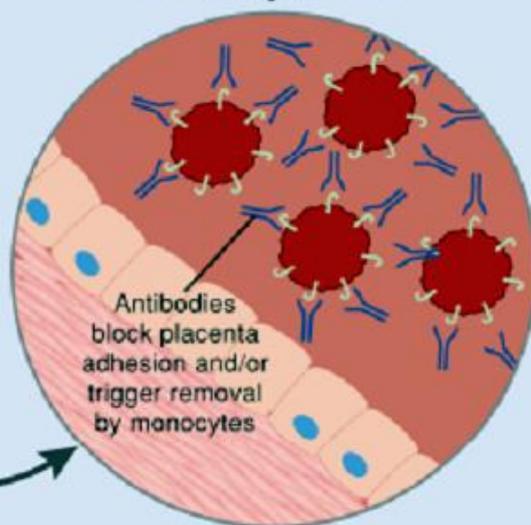
### Microvasculature



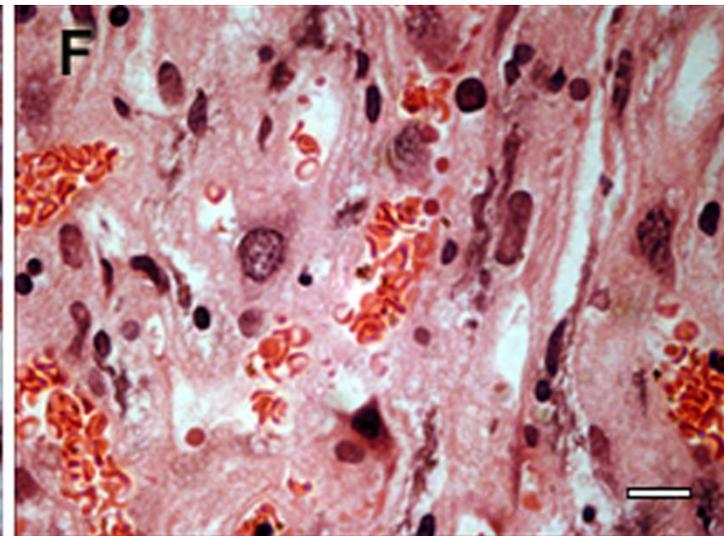
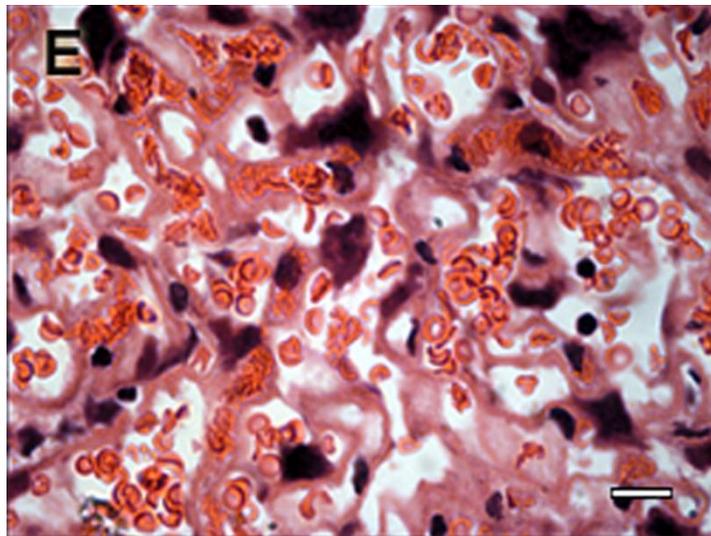
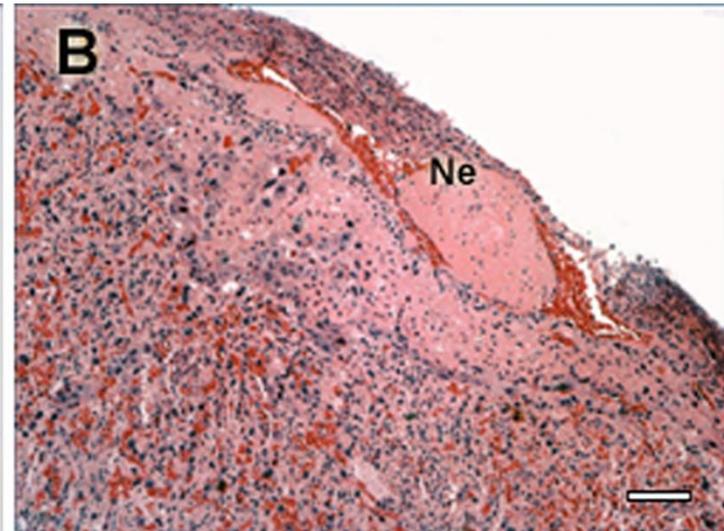
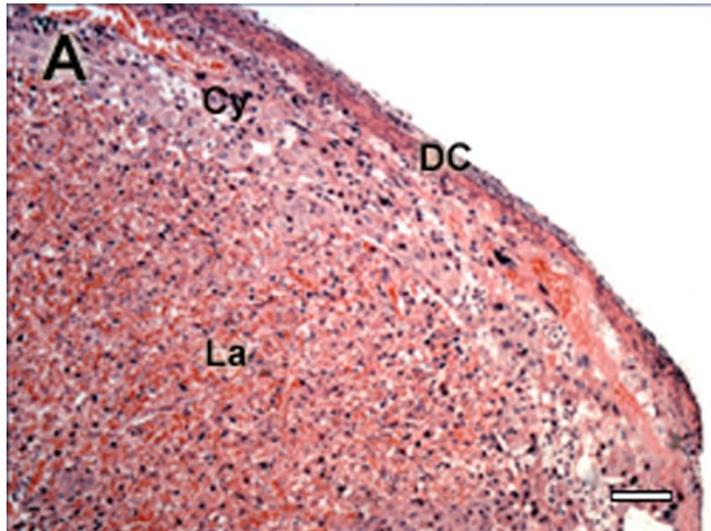
### Placenta No immunity to PAM



### Immunity to PAM



# Placenta Pathology



Control

Infected

# Resposta Imune

## ✓ Mecanismos de eliminação do parasita.

- Estágios extracelulares      **Anticorpos**
- Esquizontes hepáticos      **Linfócitos T CD4 e CD8**
- Estágios Sangüíneos      **Anticorpos e  
Linfócitos T CD4**

# Plasmódios e a malária

- 1) História
- 2) Epidemiologia
- 3) Transmissão
- 4) Aspectos Clínicos
- 5) Diagnóstico**
- 6) Tratamento
- 7) Prevenção & Controle

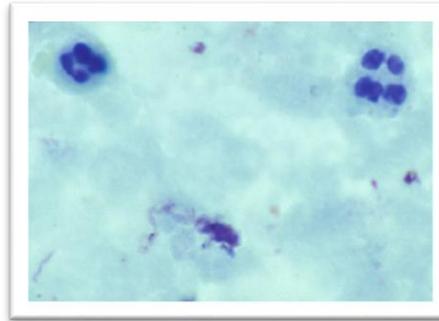
# Diagnóstico

## -> **Deteção e discriminação de formas sanguíneas**

- Esfregaço de sangue, corado com corante Giemsa  
(quando tem muitos parasitas:  $>0,1\%$  parasitemia)
- Gota espessa, corado com Giemsa  
(quando tem poucos parasitas,  $<0,1\%$  parasitemia)
- QBC (quantitative buffy coat)
- "Dip stick" tests, detectam antígenos maláricos circulantes (no campo): Histidin rich protein
- Sorologia
- Reação em cadeia de polimerase (PCR)

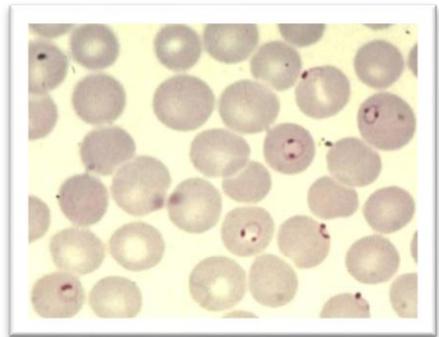
# Diagnóstico

**Gota espessa**



✓ Alta sensibilidade

**Esfregaço Fino**



✓ Alta especificidade

# Diagnóstico

Número de parasitos contados / campo	Parasitemia semiquantitativa (cruzes)	Parasitemia quantitativa (por mm <sup>3</sup> )
40 a 60 por 100 campos	+ /2	200 a 300
1 por campo	+	301 a 500
2 a 20 por campo	++	501 a 10.000
21 a 200 por campo	+++	10.001 a 100.000
200 ou mais por campo	++++	> 100.000

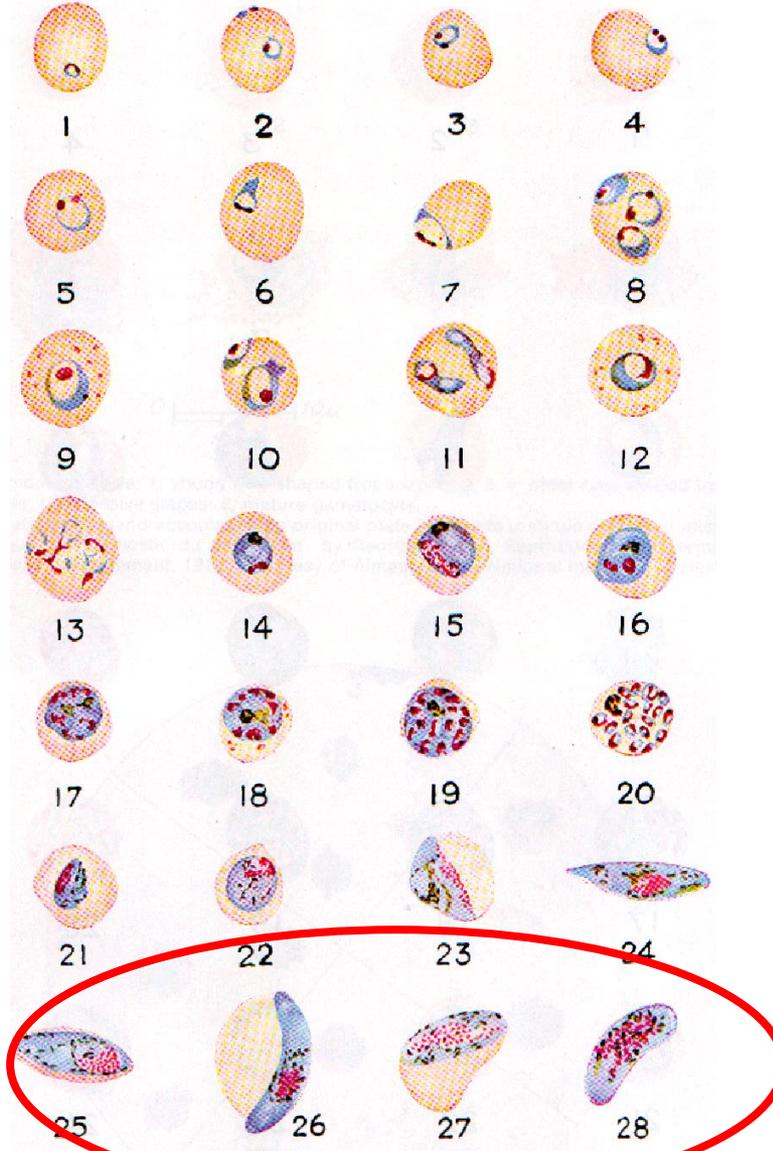
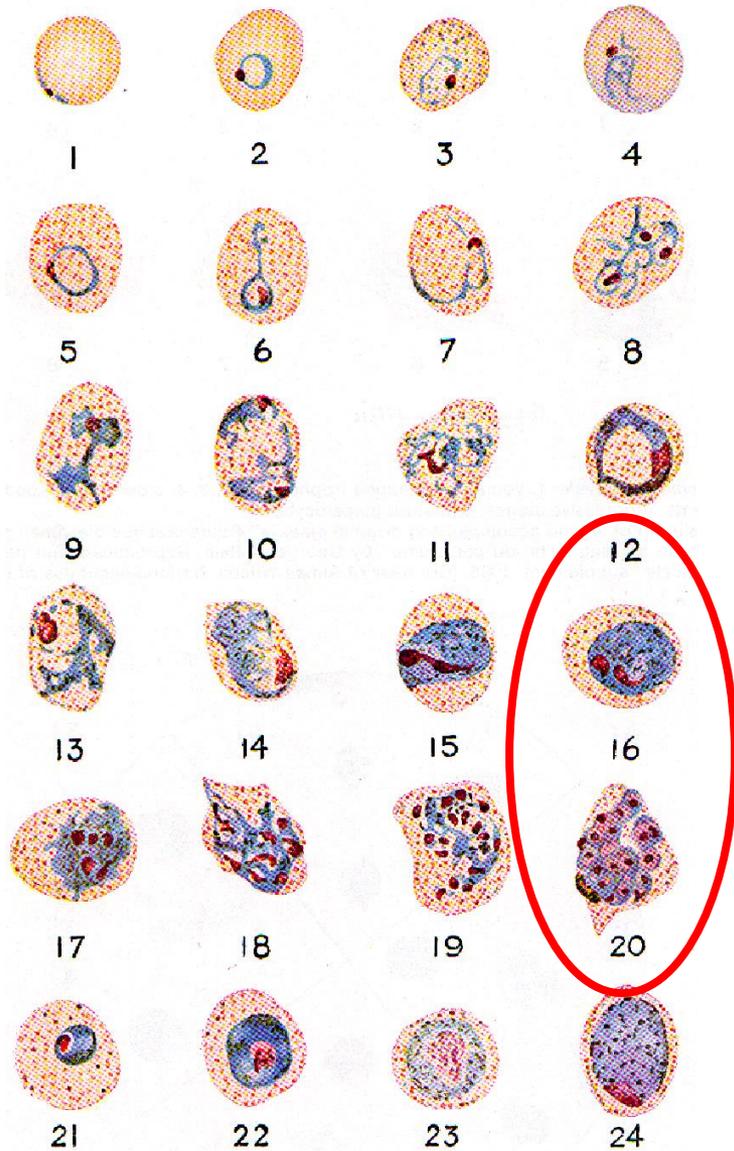
## **Quadro 1. Avaliação semiquantitativa e quantitativa da densidade parasitária por plasmódio na gota espessa de sangue**

Obs.: para exames com menos de 40 parasitos por 100 campos, expressar o resultado pelo número de parasitos contados.

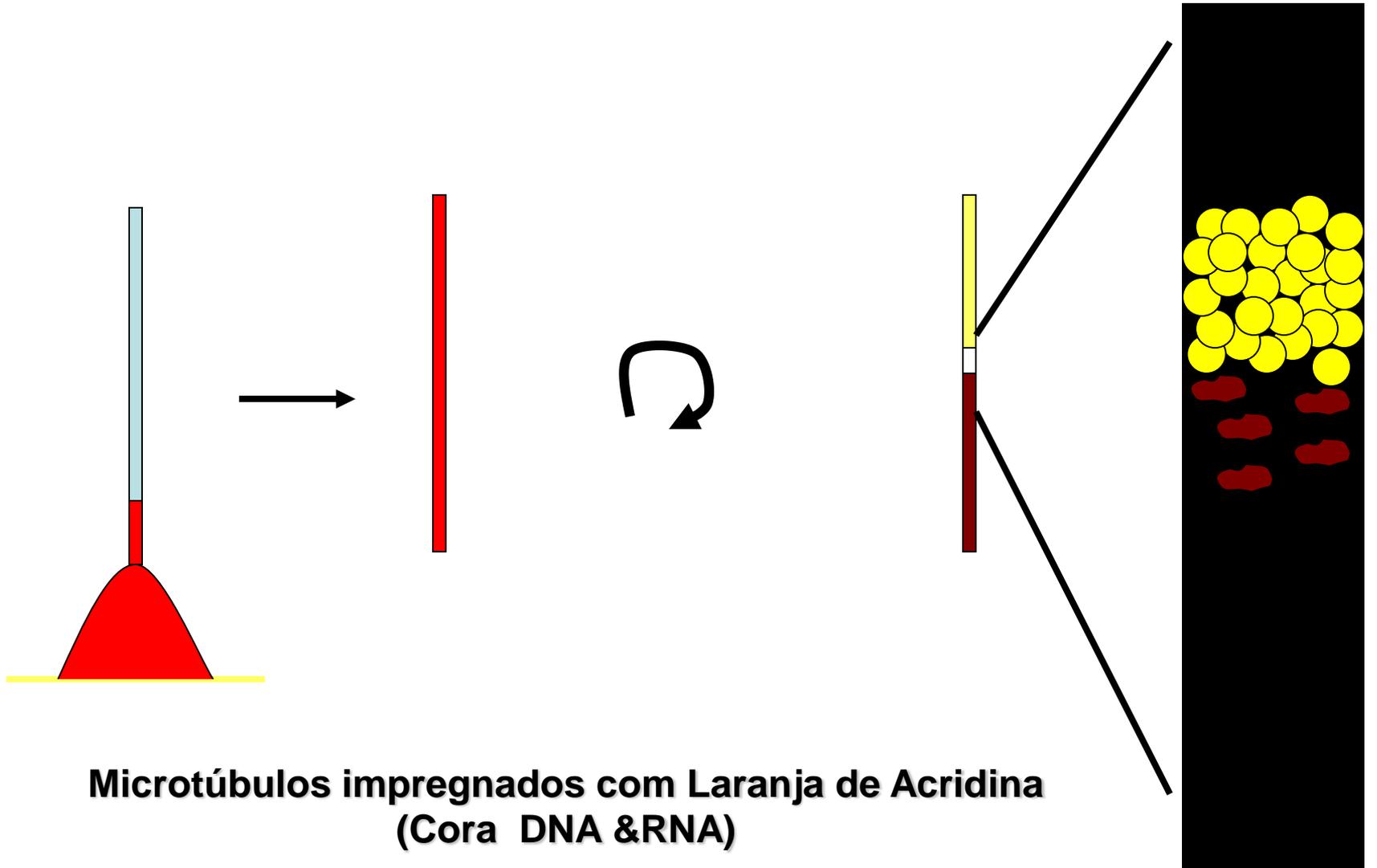
# A identificação da espécie de *Plasmodium* em sangue de infectados requer treinamento de microscopistas

*P. vivax*

*P. falciparum*



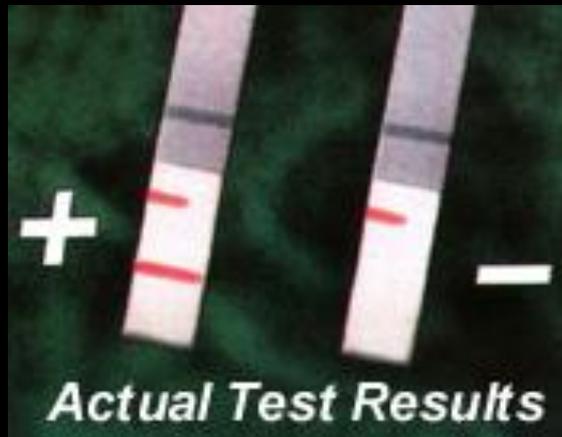
# Técnica de QBC



**Microtúbulos impregnados com Laranja de Acridina  
(Cora DNA & RNA)**

**Microscopia  
de  
fluorescência**

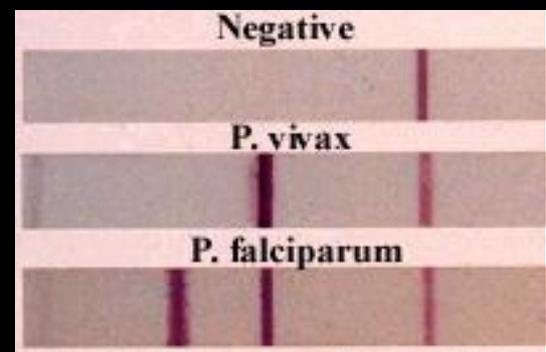
# Examples of RDTs:



Para Sight F test



OptiMal Assay Kit



OptiMal assay Result



- Require minimal training
- 2 to 6 steps, take 5 to 30 minutes
- US \$1.20 to \$13.50 per test.
- None approved by FDA for diagnosis of malaria in US

# Plasmódios e a malária

- 1) História
- 2) Epidemiologia
- 3) Transmissão
- 4) Aspectos Clínicos
- 5) Diagnóstico
- 6) Tratamento**
- 7) Prevenção & Controle

# Terapia da Malaria

- O diagnóstico da espécie infectante é essencial! O tratamento deve ser supervisionado SEMPRE por um médico.
- É necessário considerar quais estágios devem ser combatidos (Hipnozoítos, gametócitos, trofozoitos)

**Trofozoitos:** Quinina, Cloroquina, Mefloquina, Halofantrin, Pyrimetamina, Tetraciclina, Doxiciclina, Artemisinina e derivados

**Estágios hepáticos:** Primaquina, Proguanil, Tetraciclina

**Gametócitos:** Primaquina, Cloroquina, Amodiaquina

**Terapia de *P. vivax*:** Cloroquina + Primaquina

**Terapia de *P. falciparum*:** Quinina + Tetraciclina ou  
Artemisinina + Amodiaquina  
Artememisinina + Mefloquina

**Cloroquina não exerce mais nenhum efeito contra *P. falciparum***

# O problema

Fármacos	Resistência após (anos)
Quinino	278
Chloroquina	12
Proguanil	1
Fansidar®	0
Mefloquina	5
Atovaquona	0
Artemisinina	?
Artesunato	?
Artemeter	?

- A resistência aos antimaláricos é generalizada e constitui um grande obstáculo ao controlo efectivo da doença
- Uma exceção: os derivados da Artemisinina



# Plasmódios e a malária

- 1) História
- 2) Epidemiologia
- 3) Transmissão
- 4) Aspectos Clínicos
- 5) Diagnóstico
- 6) Tratamento
- 7) Prevenção & Controle**

# Profilaxia

- Quimoprofilaxia é possível mas deve ser limitada a casos emergenciais (pessoas esplenectomizadas)
- Usar **repelente** quando possível, uso de **mosquiteiros** impregnados com piretroides
- Uso de luvas no tratamento cirúrgico de maláricos
- Teste de contaminação em bancos de sangue
- **Tratar os assintomáticos**
- Medidas ambientais
- Tratar igarapés com óleo (larvicidas), ou criar tilápias para combater procriação de anofelinos
- Desmatar o terreno ao redor de moradias

**PALUDISMO  
MATA  
MAIS AS  
MULHERES  
GRAVIDAS E  
CRIANÇAS**



**DURMA  
SEMPRE  
DEBAIXO  
DA TENDA**

**PNLP**

CANDEIARIANA - LTA  
TEL. 22 23 66

**BANCO MUNDIAL**

# Bibliografia

- Rey, L. (2002) - Parasitologia - Parasitoses e doenças parasitárias do Homem nas Américas e na África - 3º ed. - Guanabara Koogan.
- Ferreira MU, Foronda AS & Schumaker TTS (2003) - Fundamentos Biológicos da Parasitologia Humana. São Paulo, Manole
- Roberts, L.S.; Janovy Jr, J. & Schmidt, P. (2004). Foundations of Parasitology. Seventh Edition. McGraw-Hill Science/Engineering/Math, USA
- . <http://www.cdc.gov/malaria>