

Protozoários da malária (Plasmodium)

IMT 2001

A Malária é uma das doenças mais importantes do Mundo, com mortalidade importante, mais de meio milhão por ano.

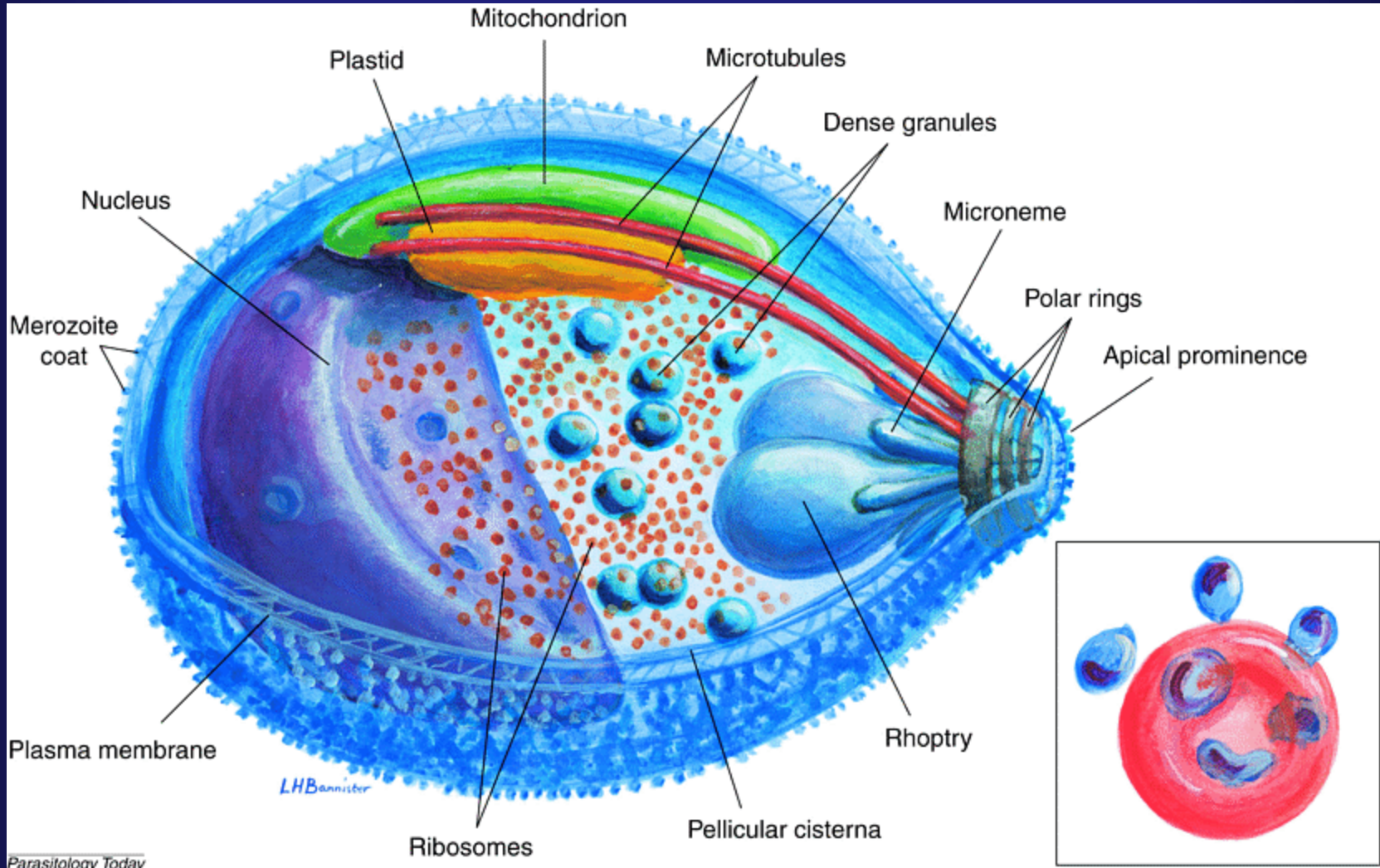
Várias espécies infectam o homem com quadros diferentes.

- **P.falciparum**
 - Doença grave e letal, não recrudescente
- **P. vivax**
 - Causa malária leve mas recrudescente
- **P. malariae**
 - Malária leve, com doença renal
- **P. ovale**
 - Malária leve, só na Africa.
- **P.knowlesi**
 - Malaria grave só no sudeste asiático

Taxonomia :

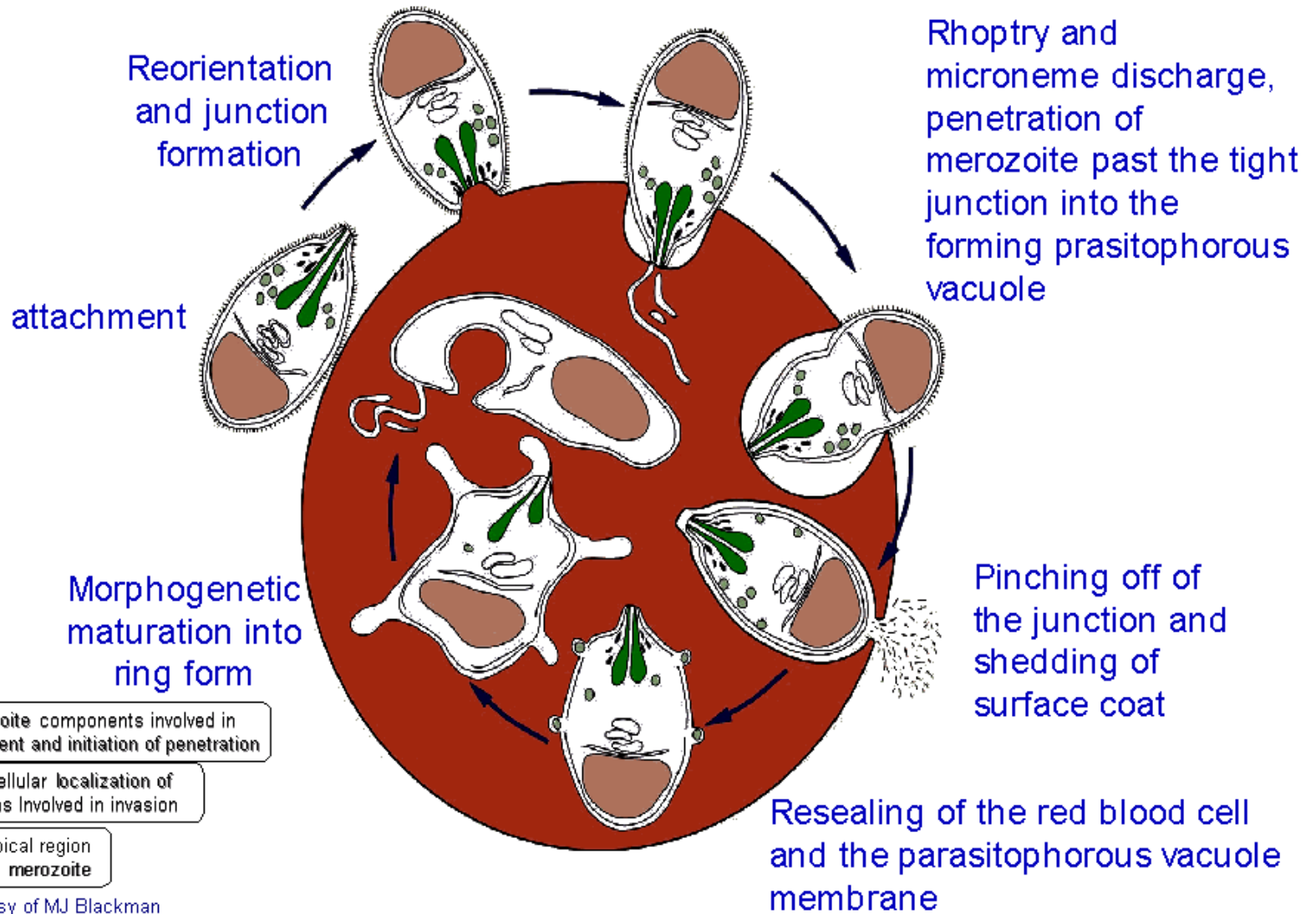
**Protista>Protozoa>Apicomplexa>Sporozoa>
Eucoccidiida>Plasmodiidae>Plasmodium**

O merozoíta



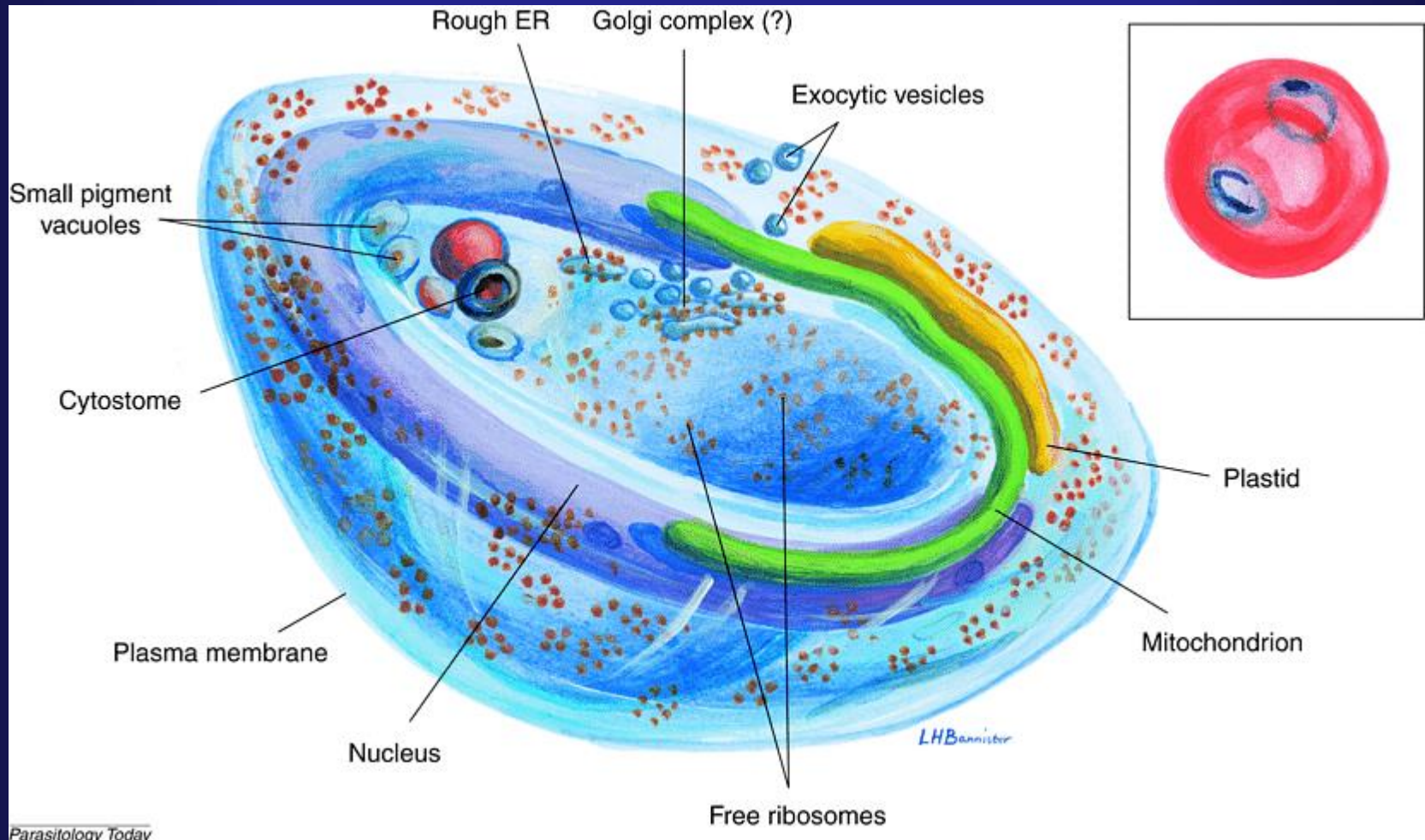
Bannister et al. TIP

Invasion of erythrocyte by the merozoite

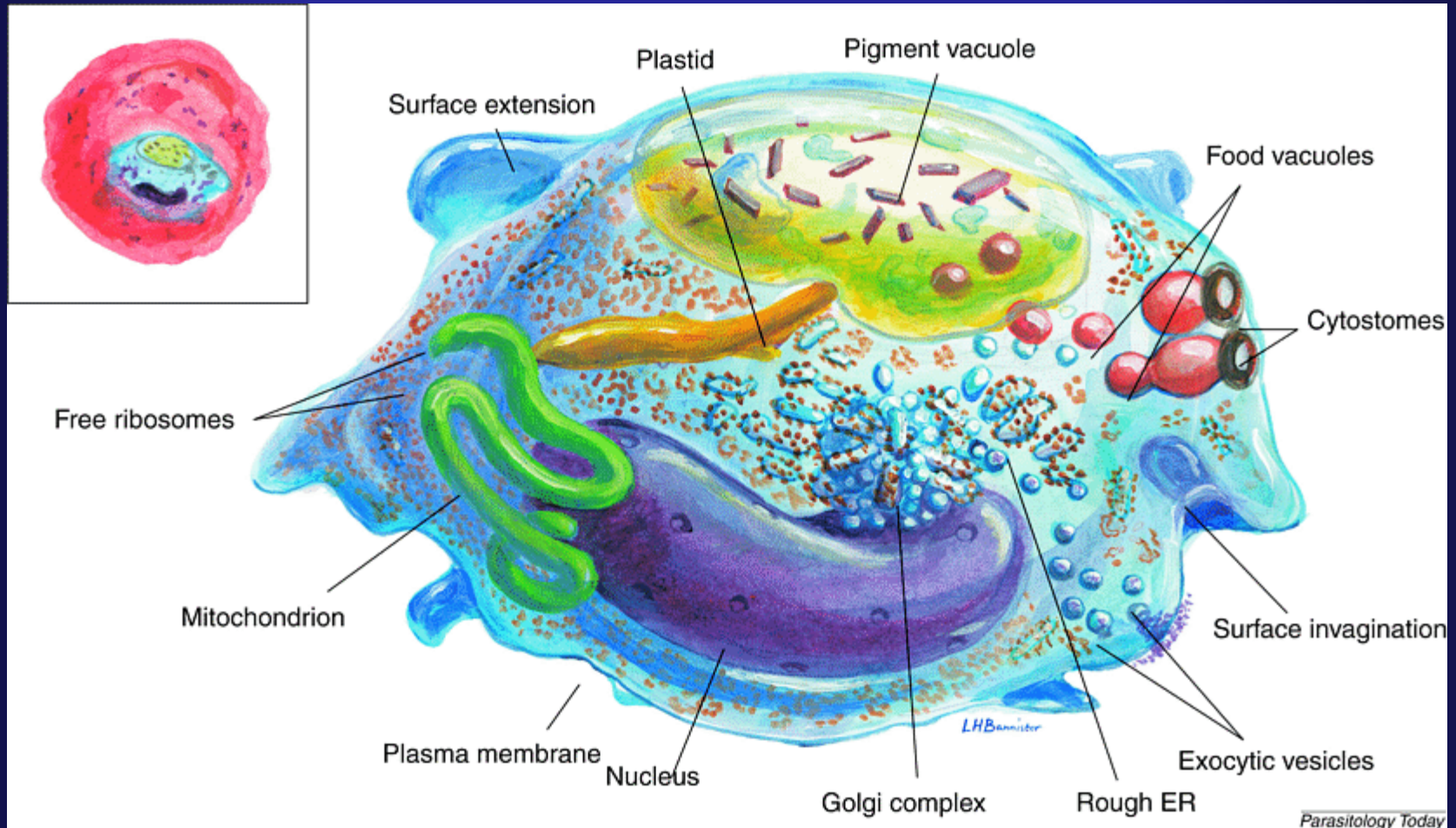


Courtesy of MJ Blackman

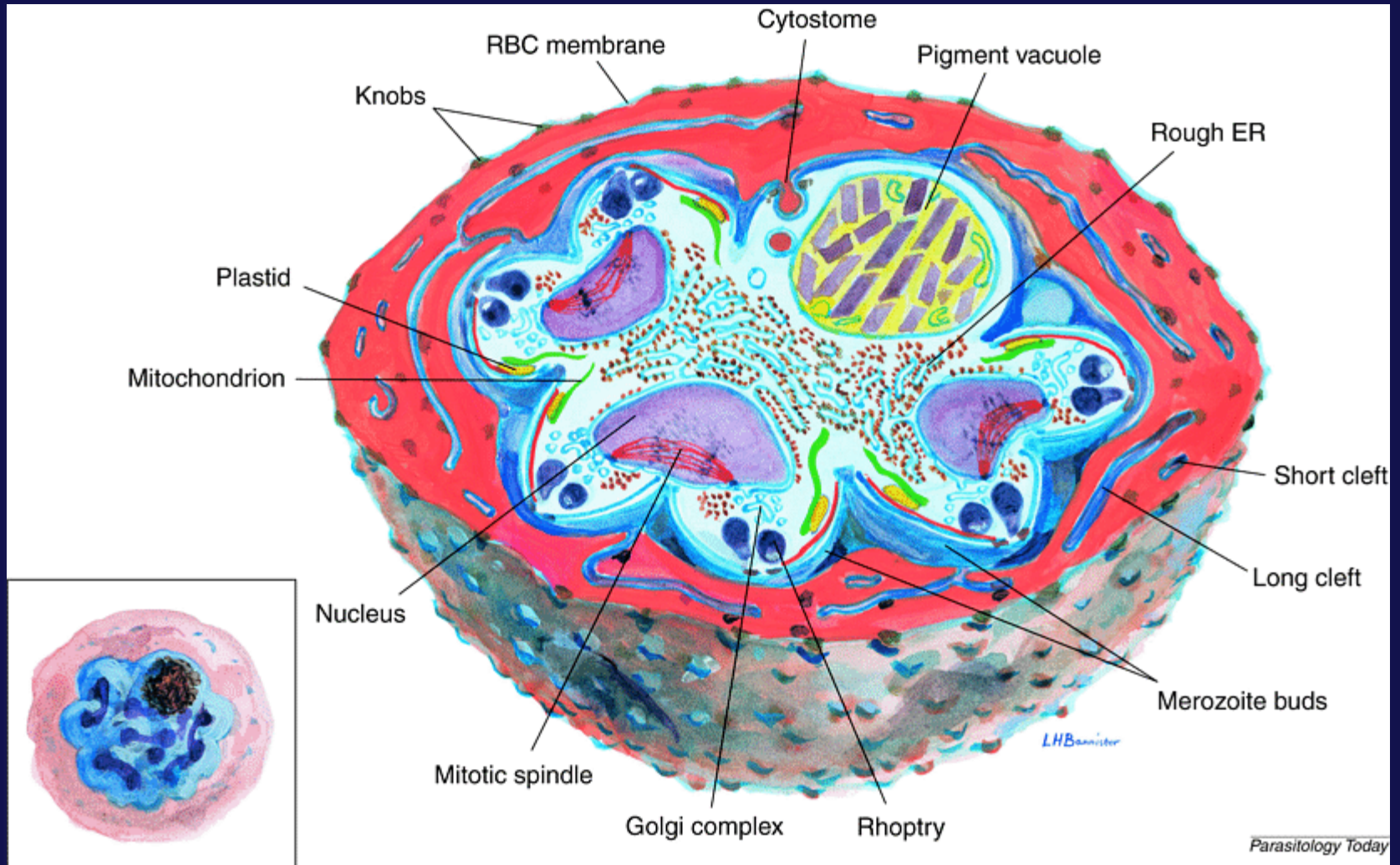
Aneis começam a digerir a hemácia



O ANEL EVOLUI PARA TROFOZOITO E COMEÇA A REPLICAR O DNA E TRABALHAR O LIXO (HEMOZOÍNA)

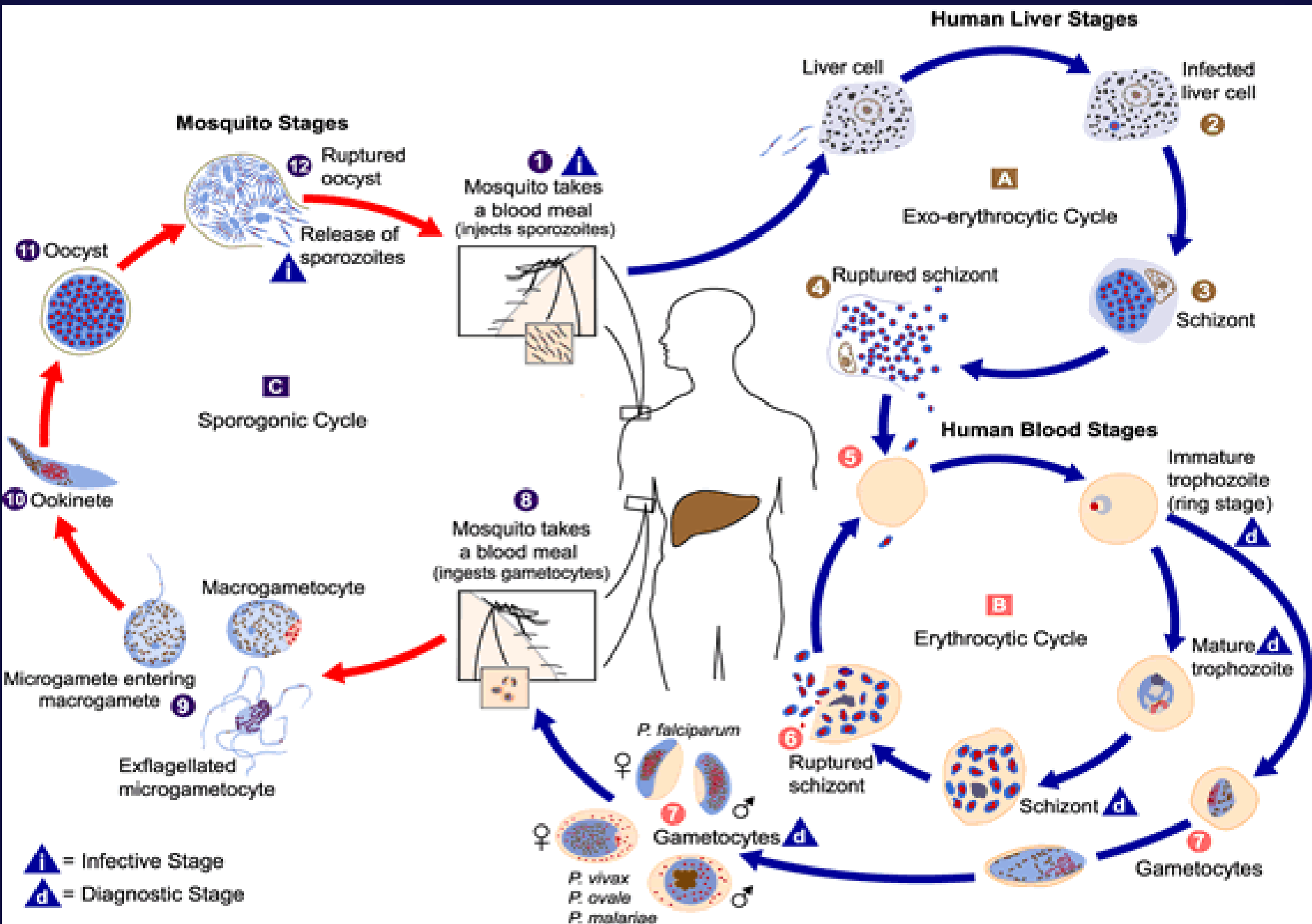


O ESQUIZONTE COMEÇA A MONTAR AS CELULAS FILHAS.

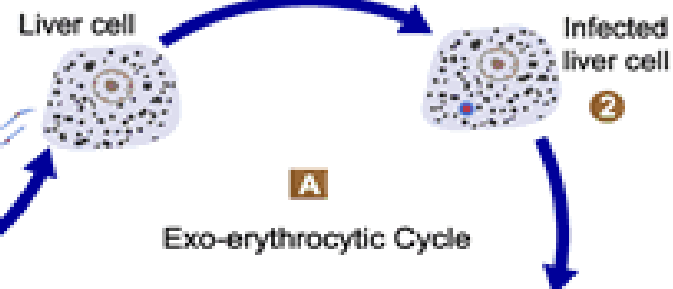


**Grávidas não podem
passar em tumultos**

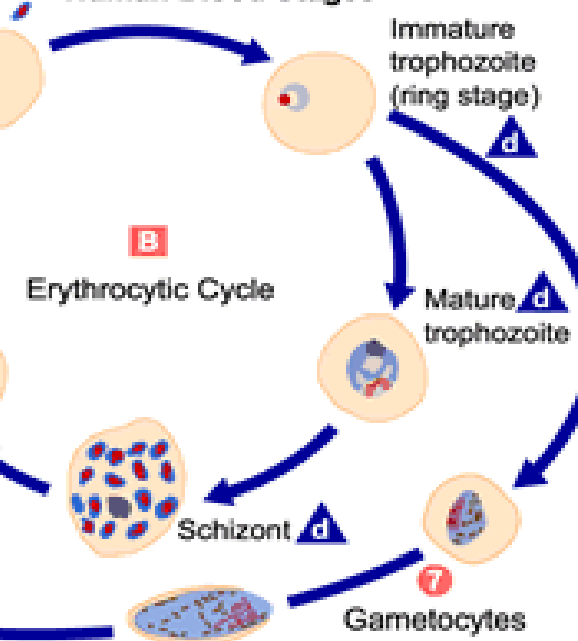
Bannister et al. TIP 2000



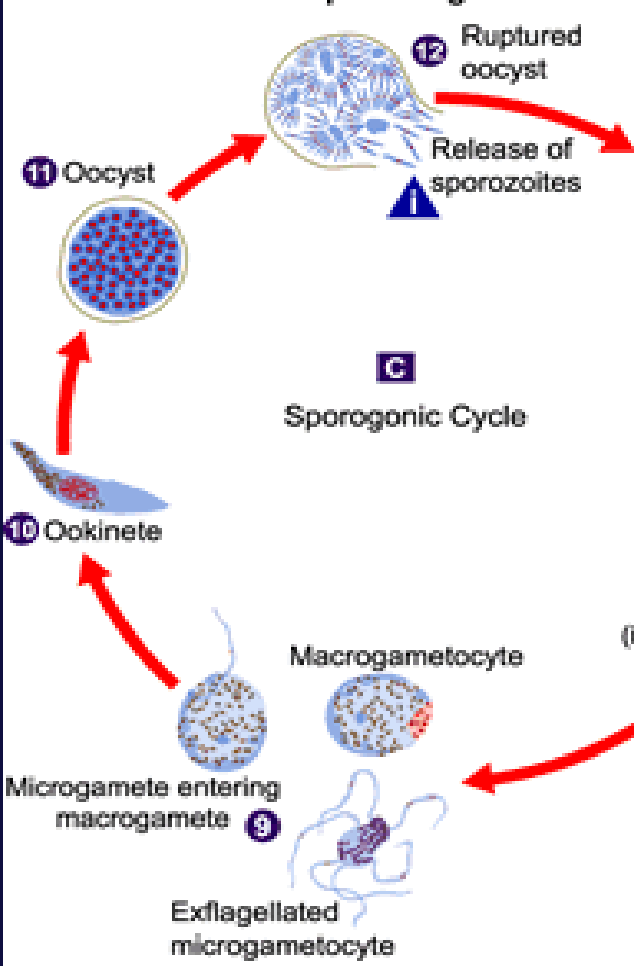
Human Liver Stages



Human Blood Stages



Mosquito Stages

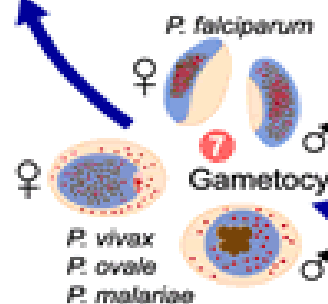


1 **i**

Mosquito takes a blood meal (injects sporozoites)

8

Mosquito takes a blood meal (ingests gametocytes)



i = Infective Stage

d = Diagnostic Stage

Os mosquitos anofelinos são os hospedeiros definitivos



Anopheles gambiae: principal vetor na Africa

Os mosquitos anofelinos são os hospedeiros definitivos

O processo demora de 7-15 dias

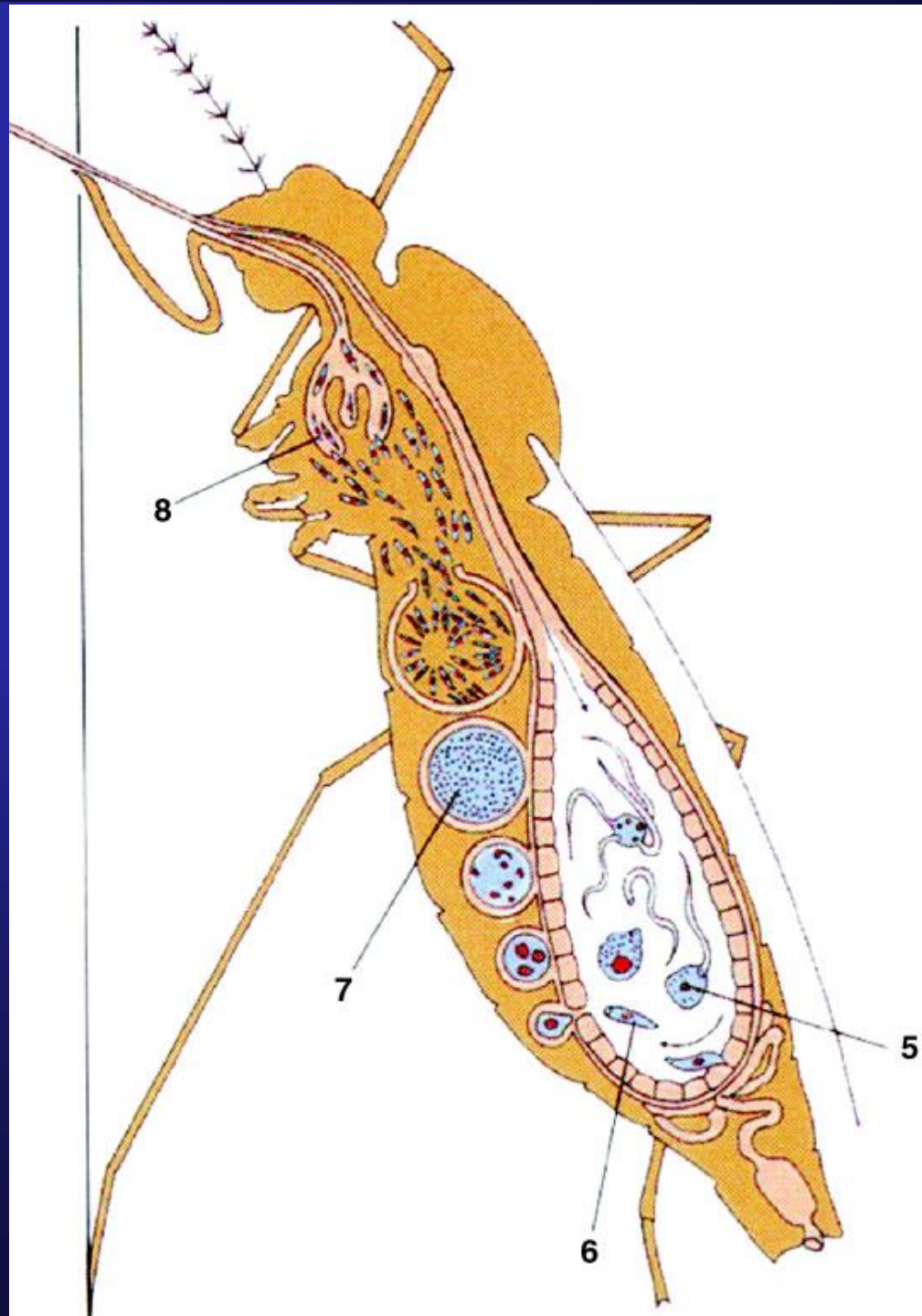
1- Ingestão de gametócitos de ambos os sexos(5)

2- Fertilização, zigoto e oocineto(6).

3- Invasão da cavidade celômica e formação do oocisto (esporogonia)

4- Maturação do oocisto e liberação de esporozoítos.(7)

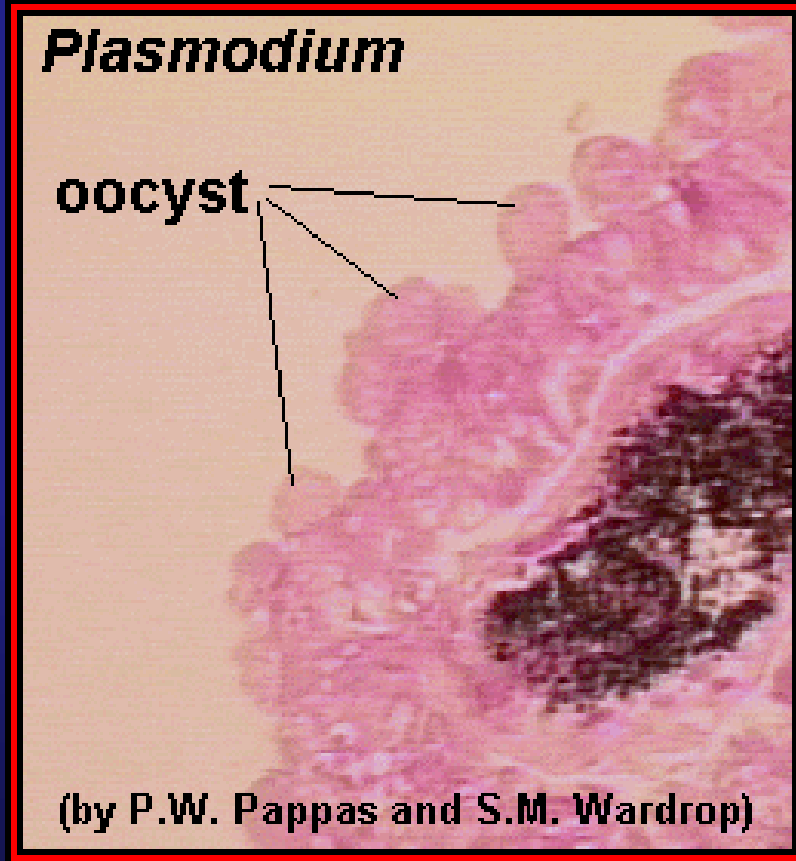
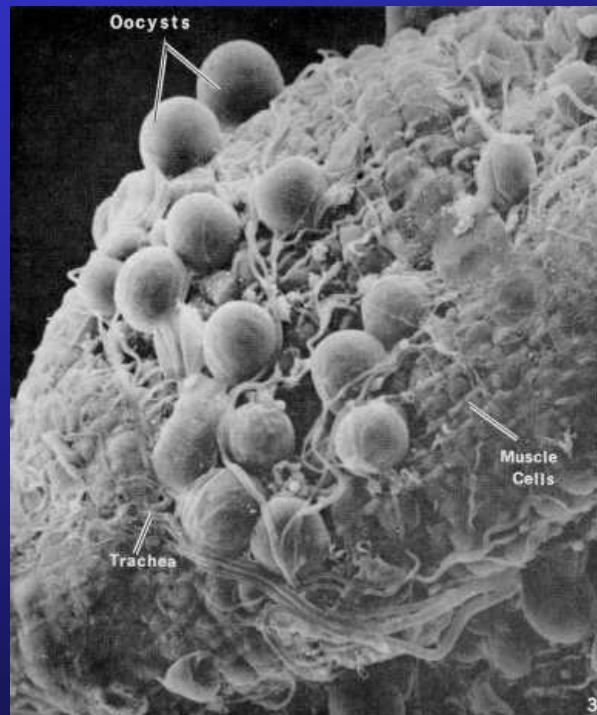
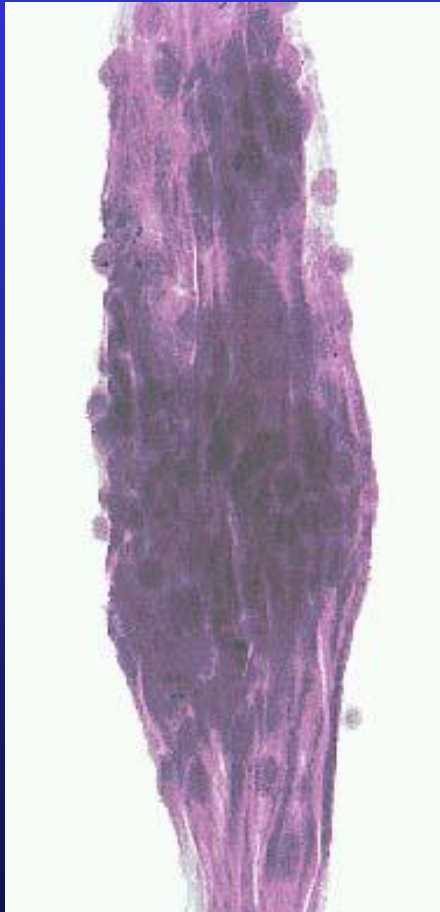
5- Migração para a glandula salivar(8)



Oocinetos de mosquitos experimentalmente infectados

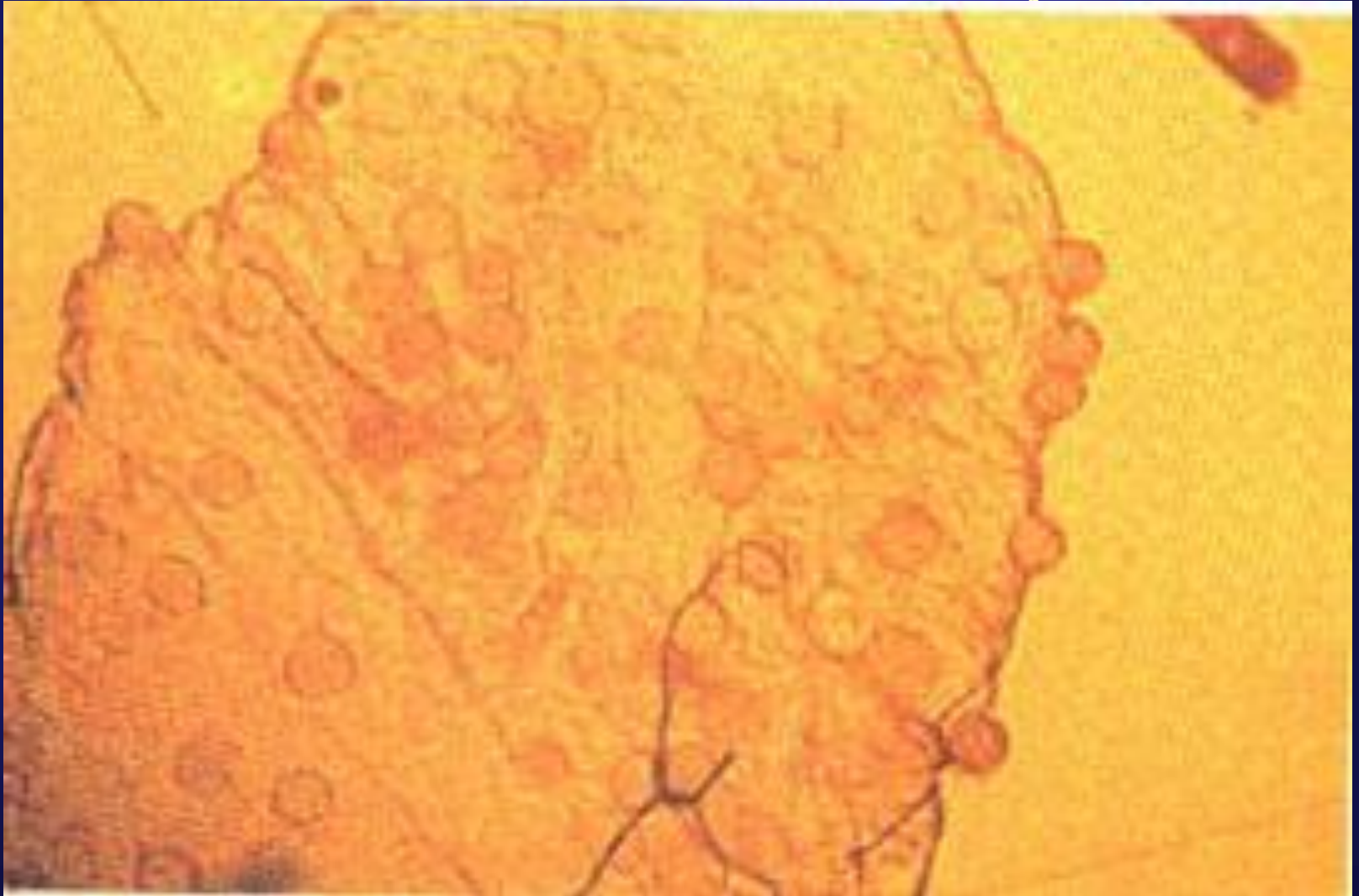


Oocistos em parede celomica



Oocistos de *P.falciparum* no intestino de um mosquito infectado.

Os circulos são os oocistos em maturação



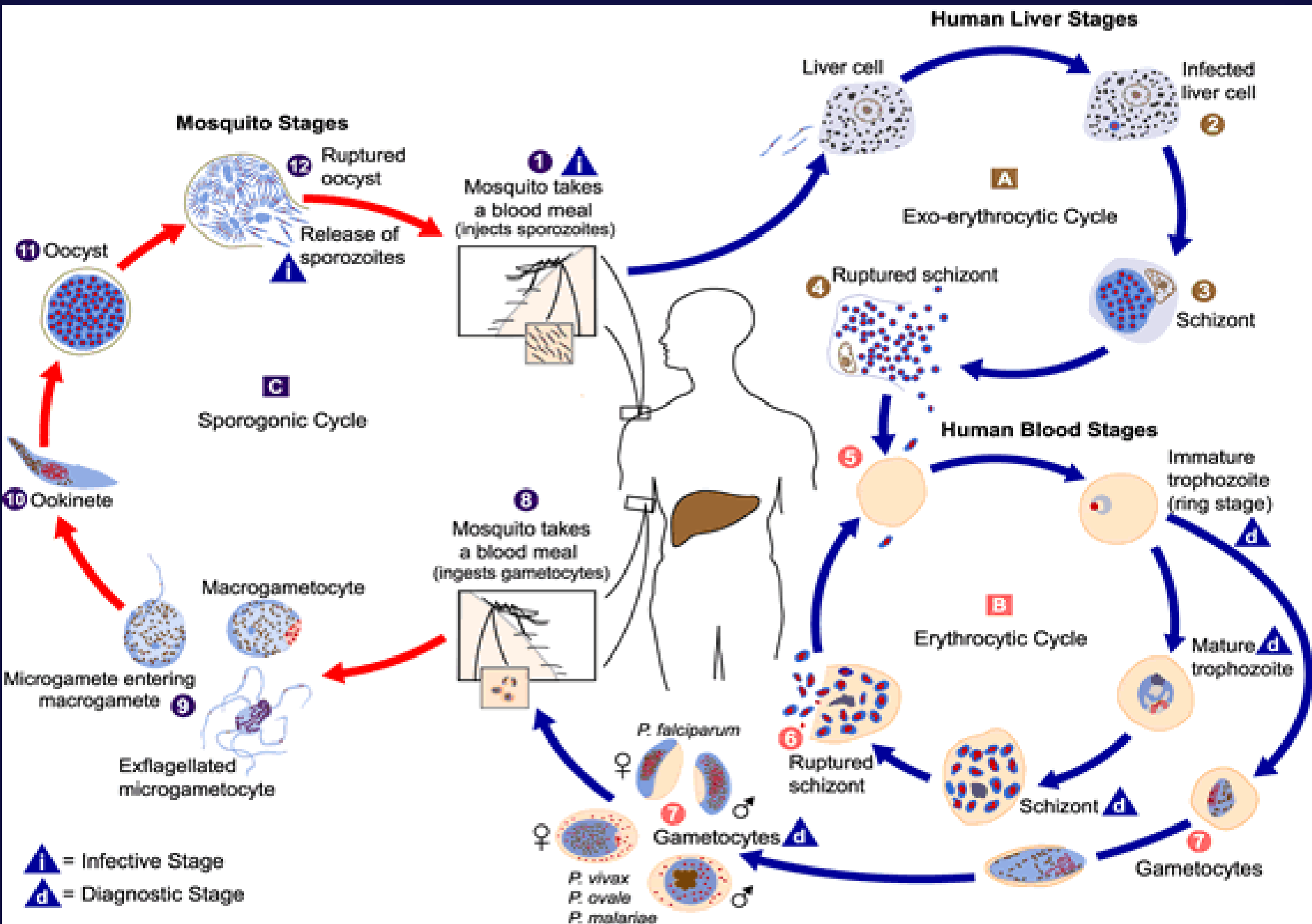
Esporozoítos em saliva de mosquito infectado.



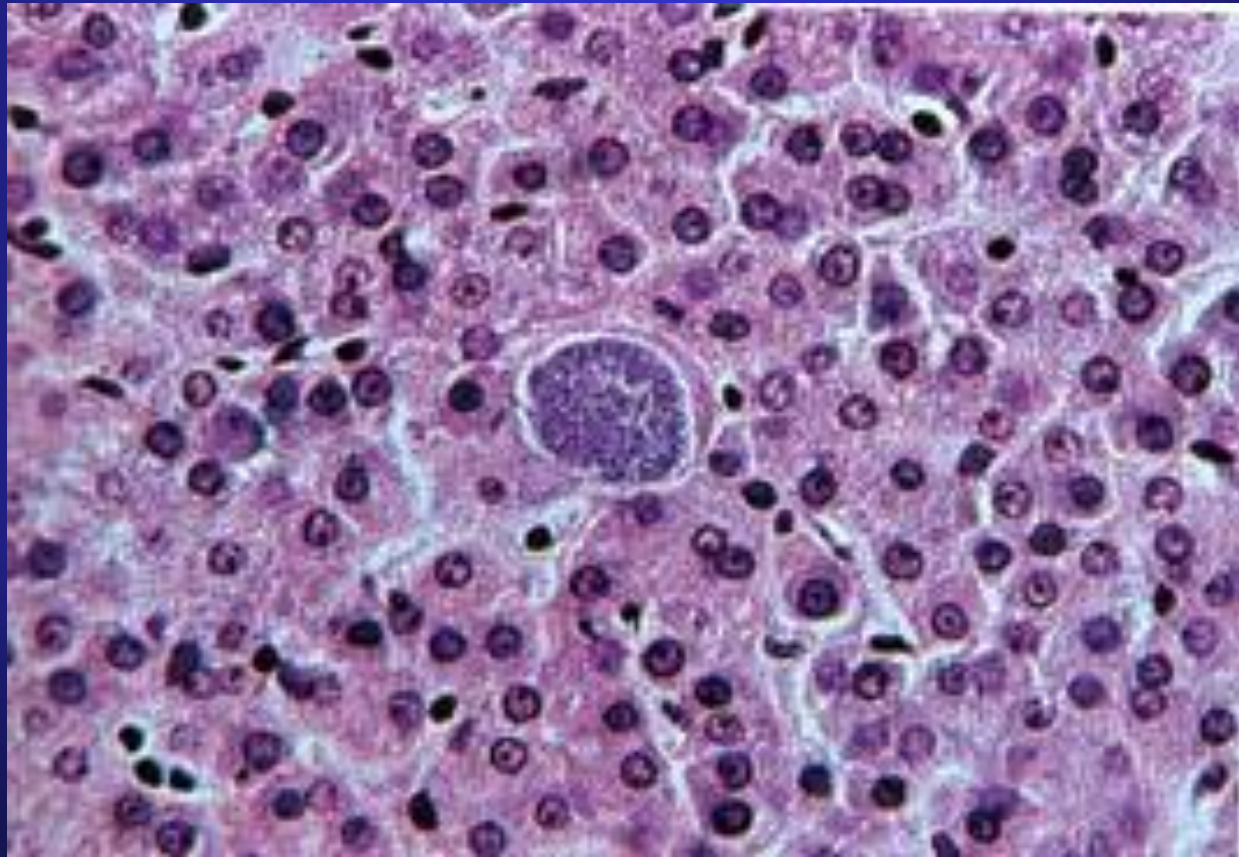
**A única vacina em teste ou disponível (Sanaria)
usa esporozoítos irradiados no mosquito.**

Ciclo mais complexo em humanos

1. **Fase pré-eritrocítica no fígado**
 1. **Única na maioria dos plasmódios**
 2. **Pode ser múltipla (P.vivax)**
2. **Duração e tamanho variáveis**
 1. **P.falciparum mais rápido e maior**
 1. **~10000 merozoítos por esquizonte hepático em 7-15 dias**
 2. **P. vivax mais lento e múltiplo**
 1. **~1000 merozoítos por esquizonte hepático em várias levadas até 5 anos.**
 3. **Outros menos conhecidos**

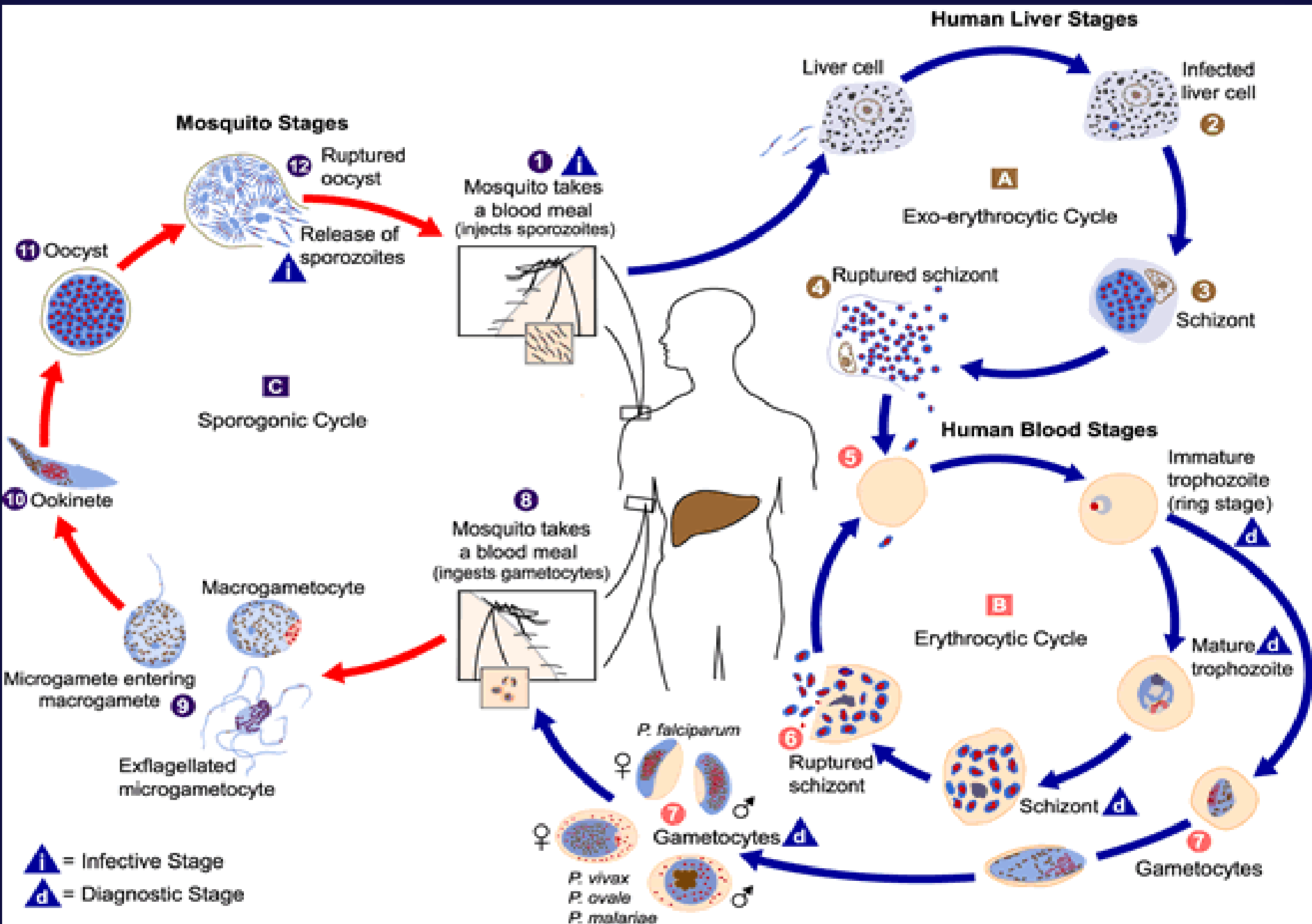


Esquizonte hepático

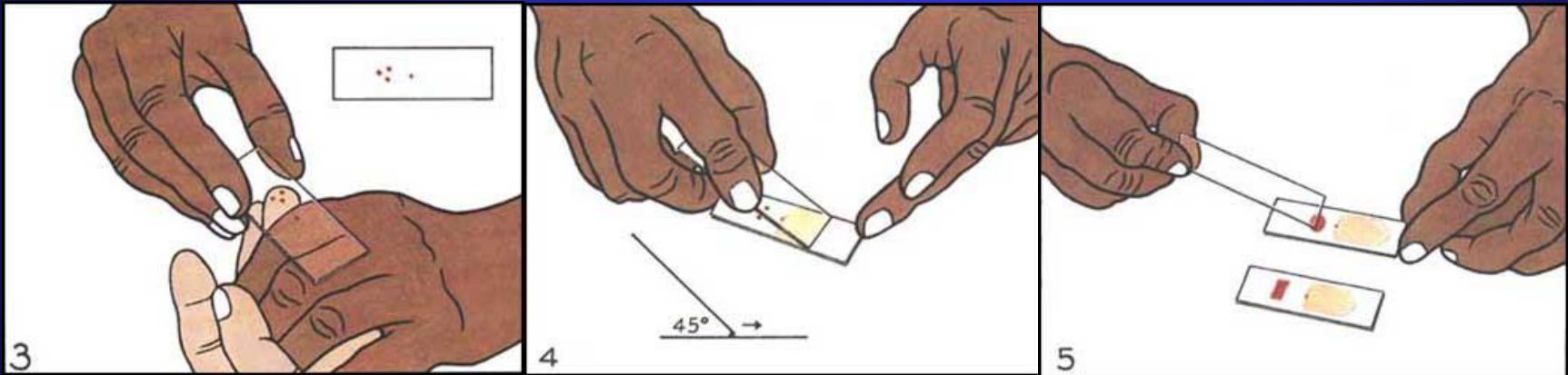


Fase eritrocítica ou a malária clínica

- Esta é a fase sintomática da doença
 - Dias entre cada ciclo de esquizogonia
 - Terçã, Quartã, etc.
 - Pouco útil hoje. *P.falciparum* menos síncrono, *P.vivax* mais variável.
 - O ciclo eritrocítico é que dá a gravidade da doença
 - *P.falciparum*
 - Mais hemácias, mais merozoítos por esquizonte(16-32)
 - Sequestro em múltiplos territórios, incluindo SNC
 - *P.vivax*
 - Menos hemácias, menos merozoítos por esquizonte(8-16)
 - Sequestro em medula óssea.



A morfologia é essencial no diagnóstico da malária

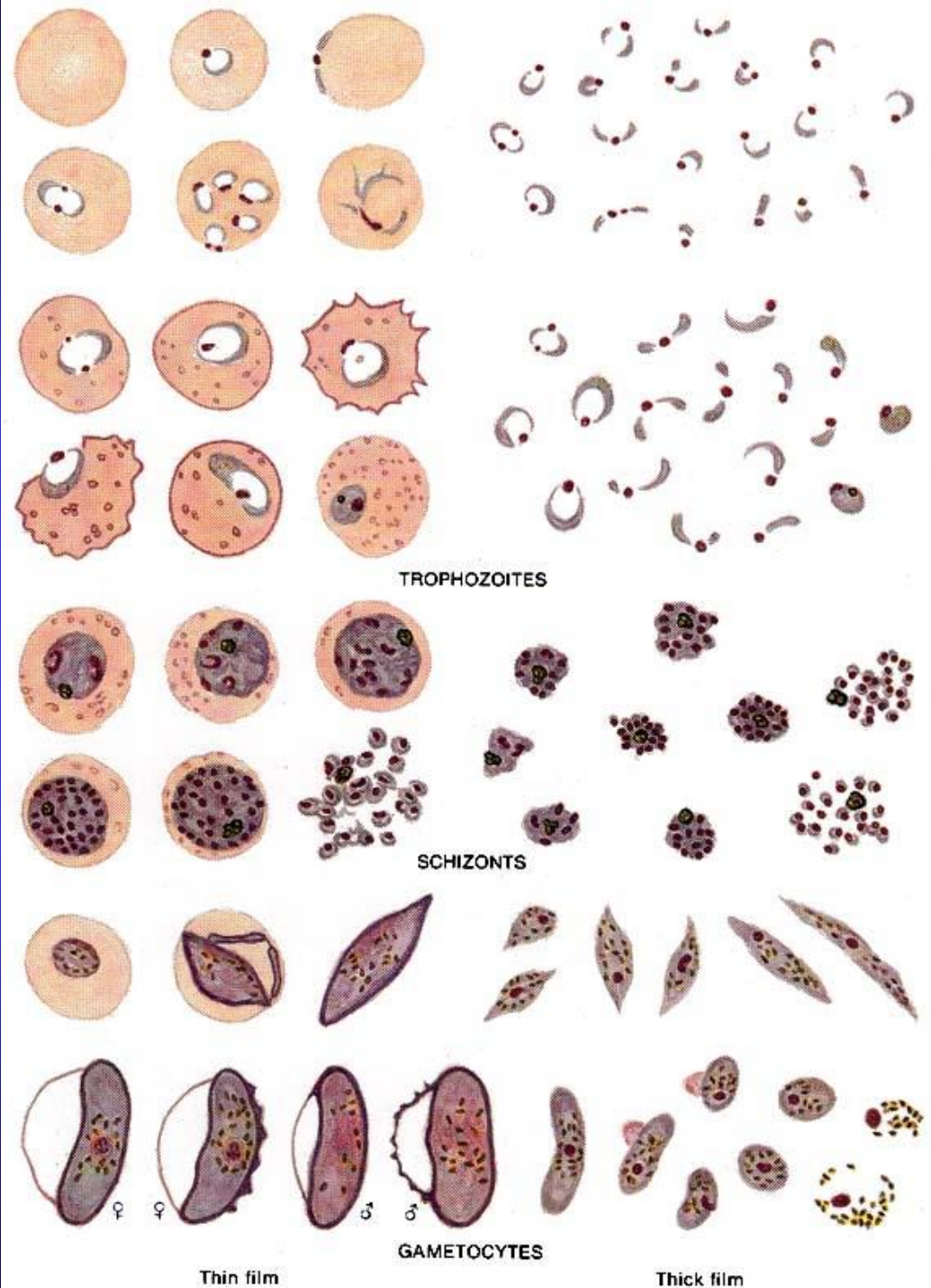


Esfregaço e gota espessa

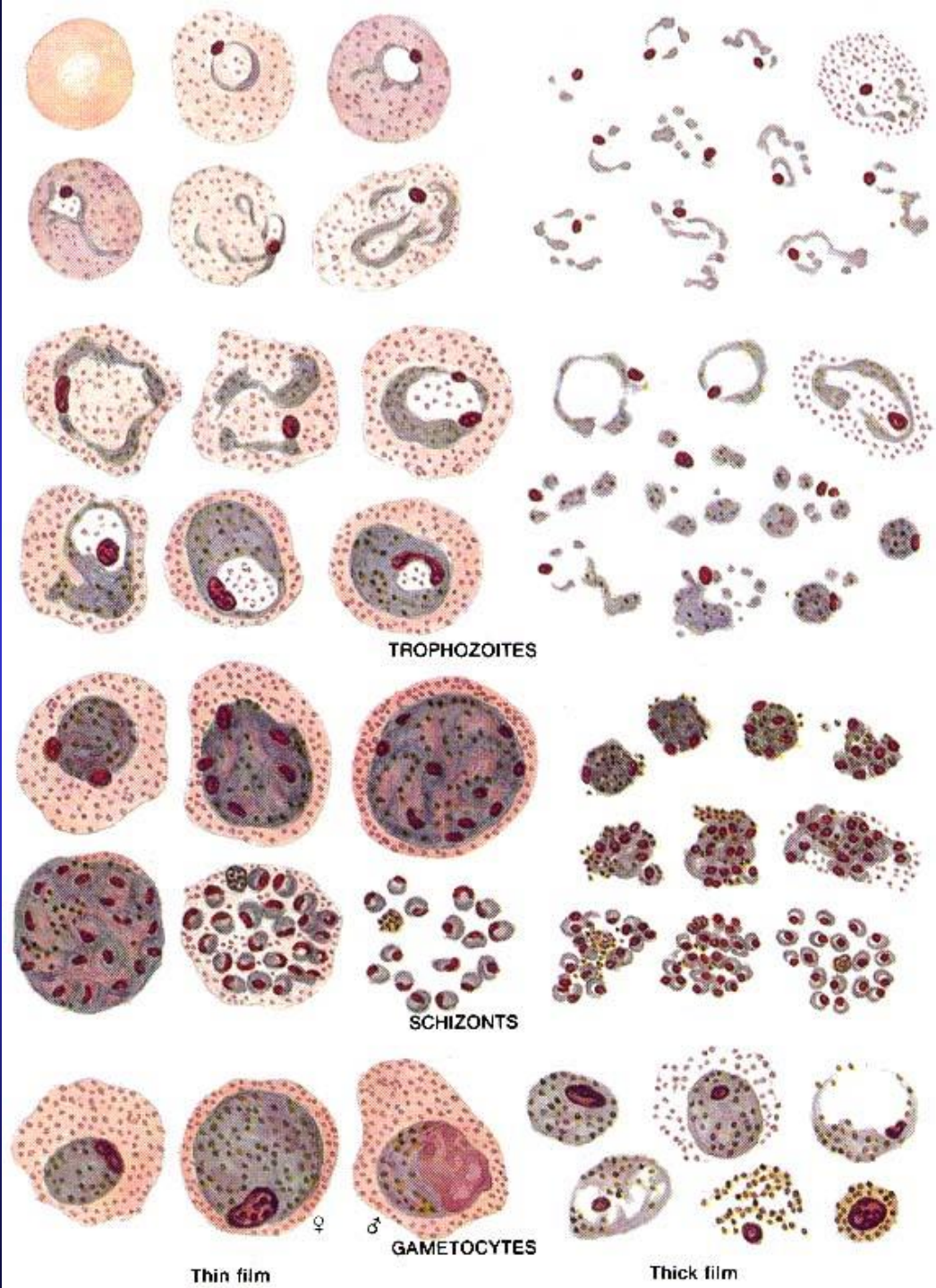


Necessita de treinamento e tecnologia adequada, mas é muito barato e insubstituível. Transfere tecnologia e habilidades

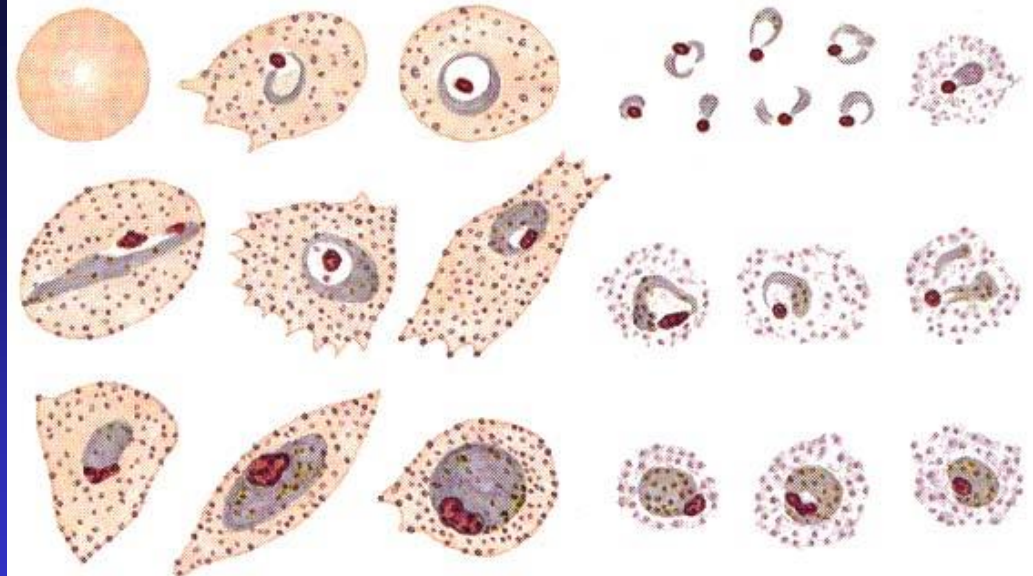
Morfologia das formas eritrocíticas de *P.falciparum*, tanto em esfregaço de sangue(thin film) ou gota espessa(Thick film)



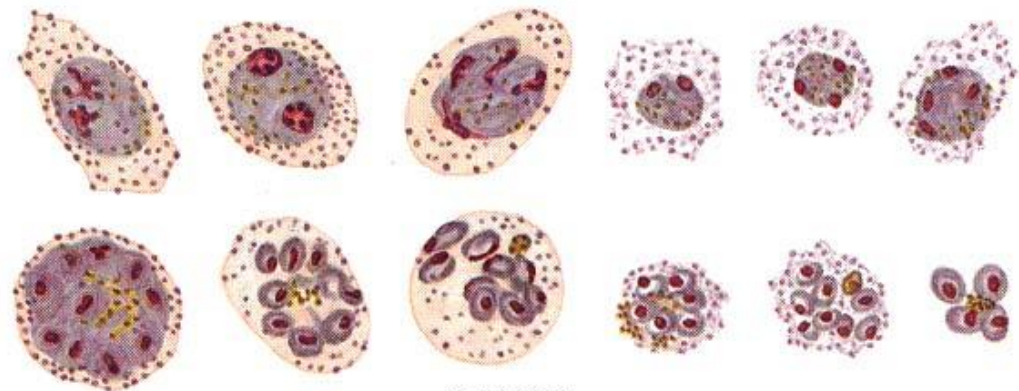
Morfologia das formas eritrocíticas de *P. vivax*, tanto em esfregaço de sangue(thin film) ou gota espessa(Thick film)



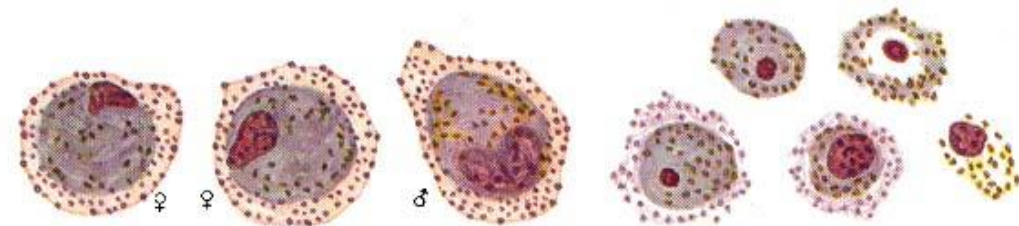
Morfologia das formas eritrocíticas de *P. ovale*, tanto em esfregaço de sangue(thin film) ou gota espessa(Thick film)



TROPHOZOITES



SCHIZONTS

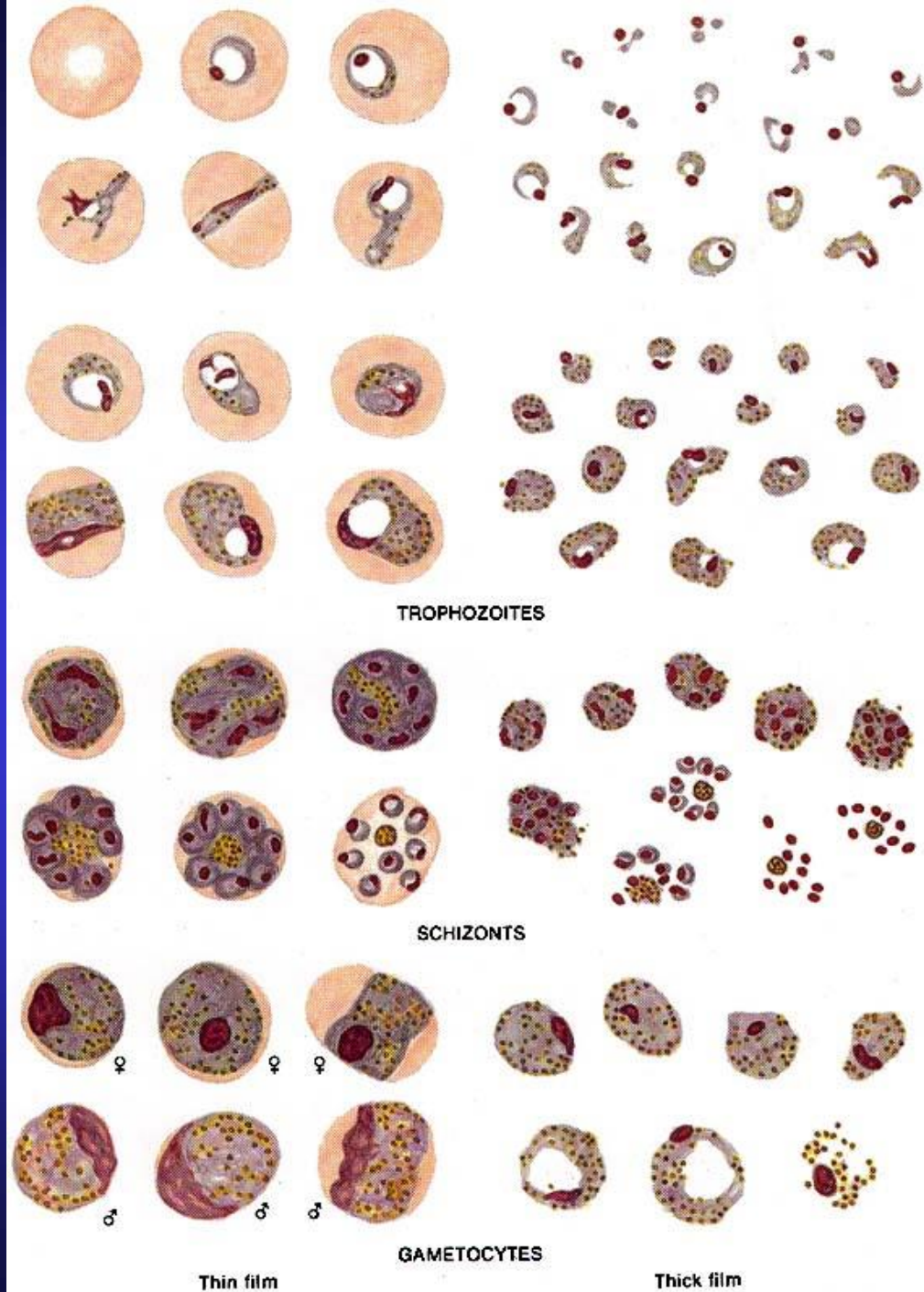


GAMETOCYTES

Thin film

Thick film

Morfologia das formas eritrocíticas de *P. malariae*, tanto em esfregaço de sangue(thin film) ou gota espessa(Thick film)

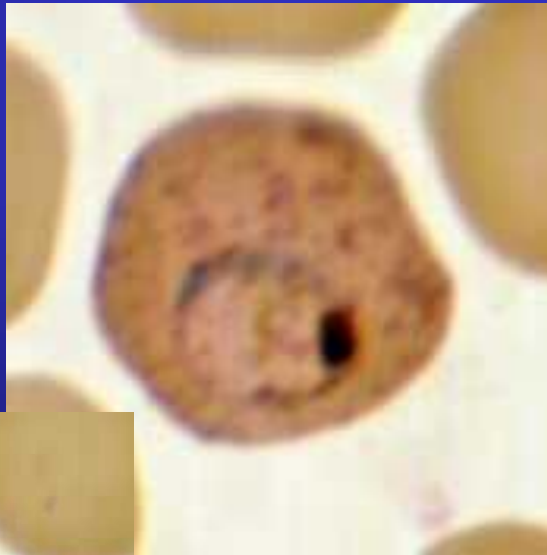


P. vivax



Exemplos morfológicos de *P.vivax*

Infecção simples por trofozoíto e intenso pontilhado de Schuffner



Infecção dupla de eritrócitos com *P.vivax*, com eritrócito aumentado e início de formação de pontilhado de Schuffner.



Plasmodium vivax: esquizonte periférico em paciente febril.

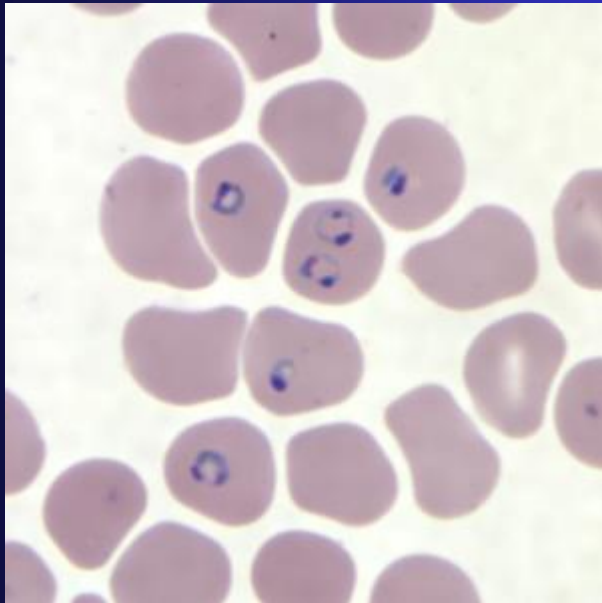
Esquizontes periféricos são vistos em malárias mais leves.



Plasmodium falciparum

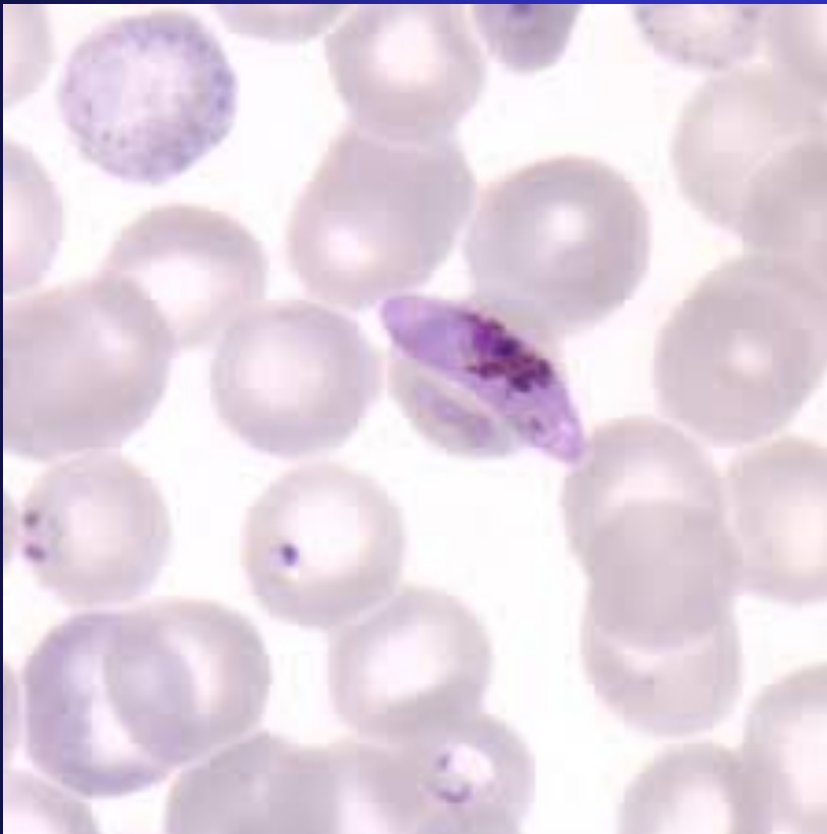
Aneis em sangue periférico

Aneis em
cultura



P. Falciparum

Gametócito



Este plasmódio é o único que pode ser cultivado .

Não exhibe trofozoitos e esquizontes (formas maduras) em sangue periférico.

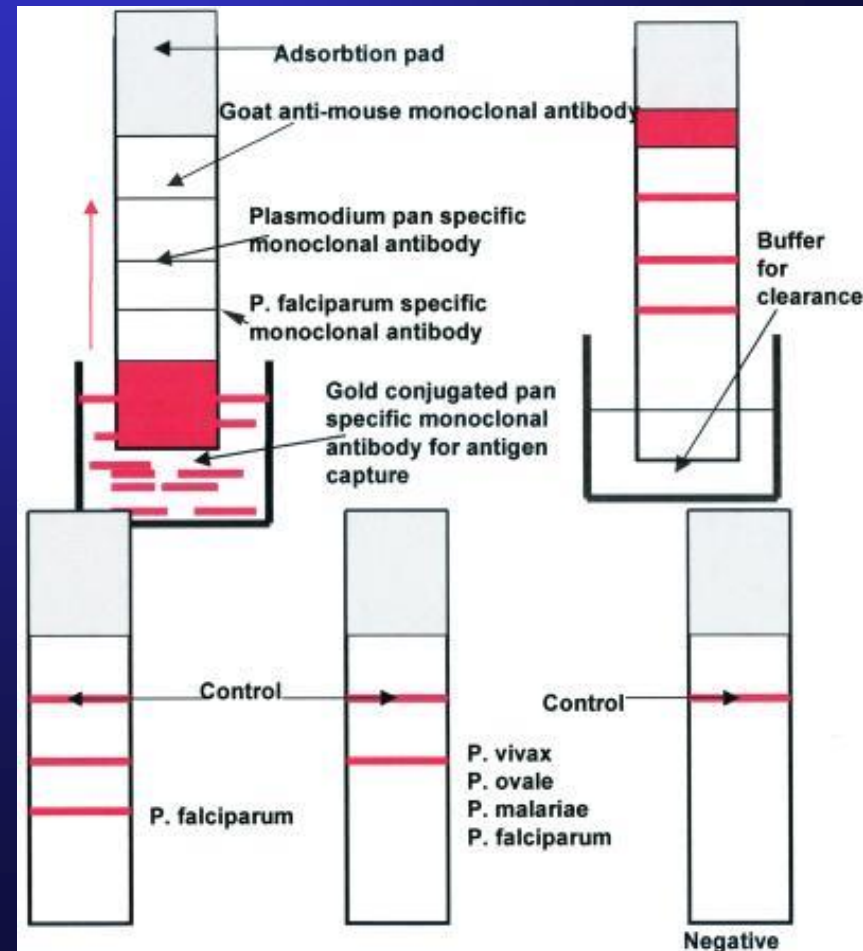
(Elas estão aderidas na periferia nas veias pós-capilares)

Diagnóstico não morfológico

Imunocromatográficos

- Desenvolvidos com mabs
 - Problemas de variação genômica
- Sensibilidade boa.
- Parasitemia >++.

No. of samples and species present by microscopy	No. OptiMAL positive	Sensitivity (%)
<i>Plasmodium falciparum</i>		
54 with parasitemia of >1% (50,000 parasites/ μ l)	54	100
103 with parasitemia of 0.1–1% (5,000 parasites/ μ l)	103	100
72 with parasitemia of 0.01–0.09% (500 parasites/ μ l)	72	100
32 with parasitemia of 0.001–0.009% (50 parasites/ μ l)	23	72
11 with parasitemia of 0.0001–0.0009% (5 parasites/ μ l)	8	73
5 with gametocytes only	4	80
<i>Plasmodium vivax</i>		
110 (all asexual stages)	105	96
<i>Plasmodium malariae</i>		
17 (late trophozoites)	8	47
Negative		
214 (no malaria parasites found)	0	100



Diagnóstico não morfológico

PCR

Alta sensibilidade

Depende dos primers utilizados

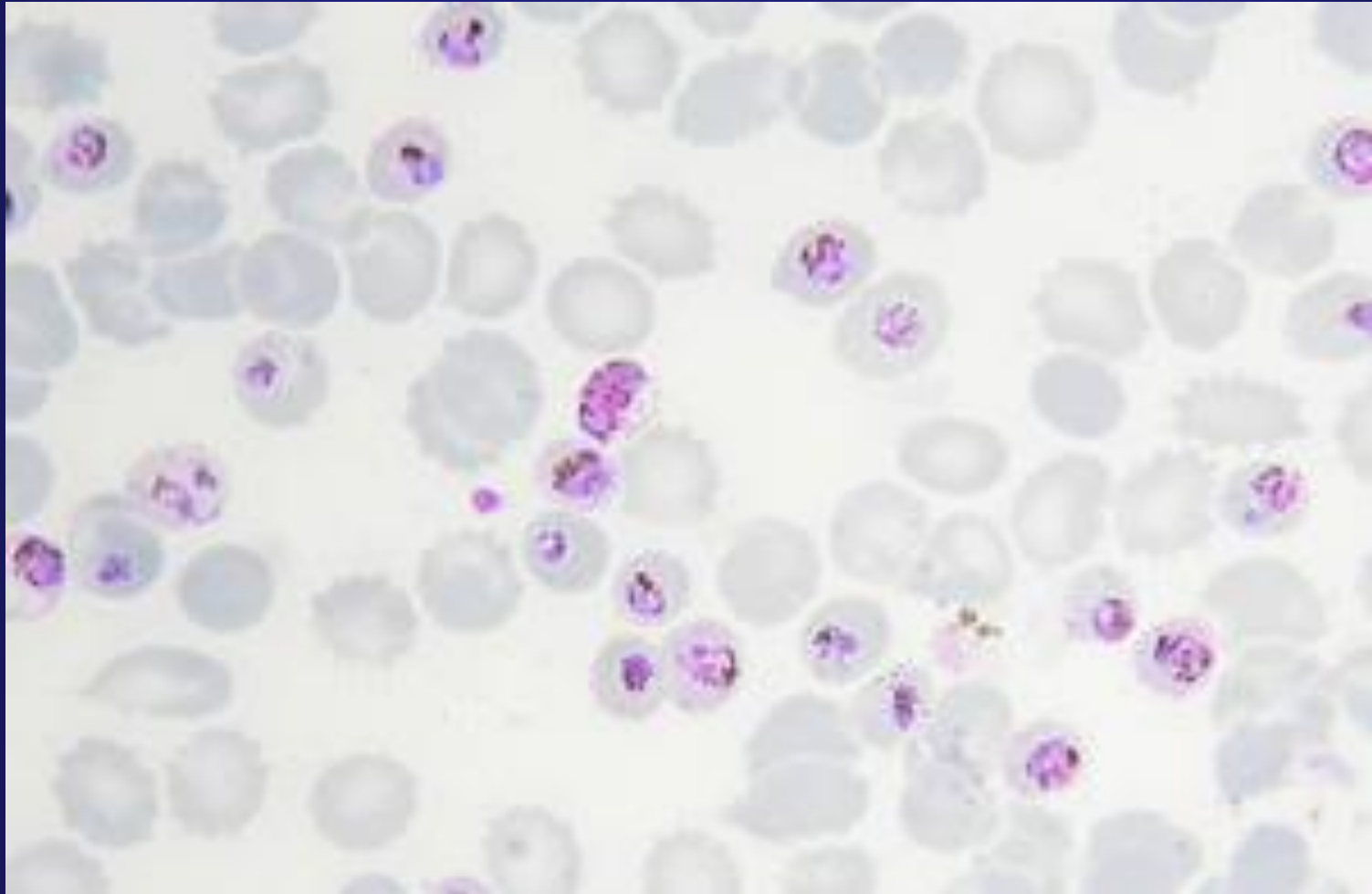
Volume de amostra extraído pode ser maior e aumentar a sensibilidade

Especificidade questionável em grandes volumes extraídos.

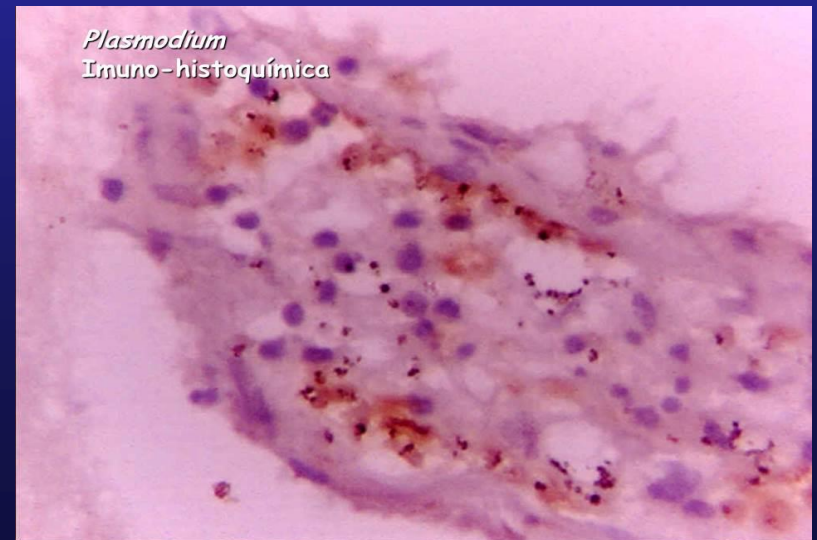
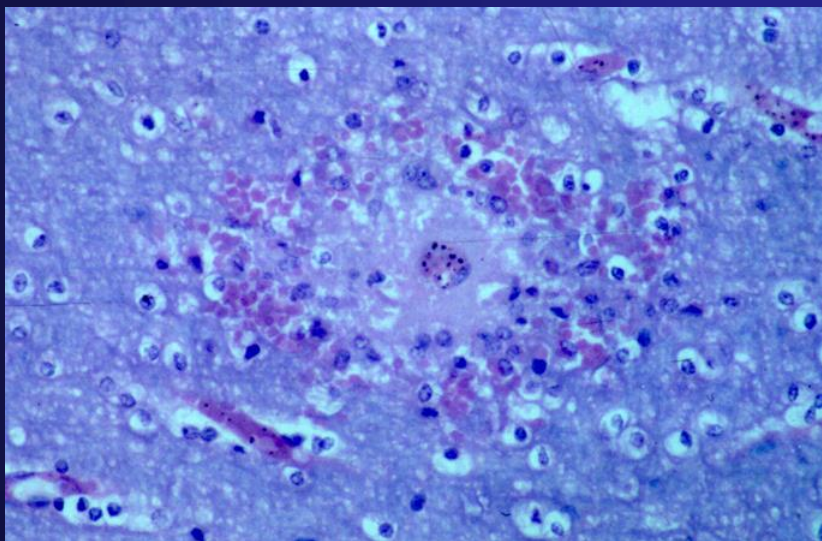
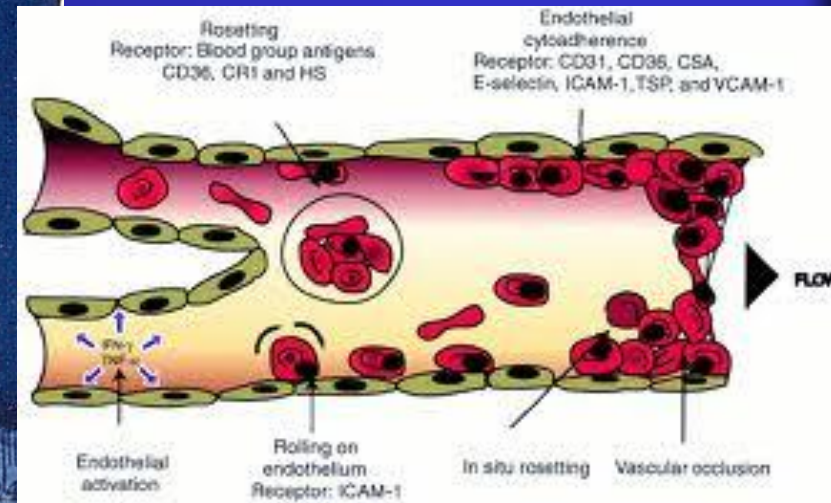
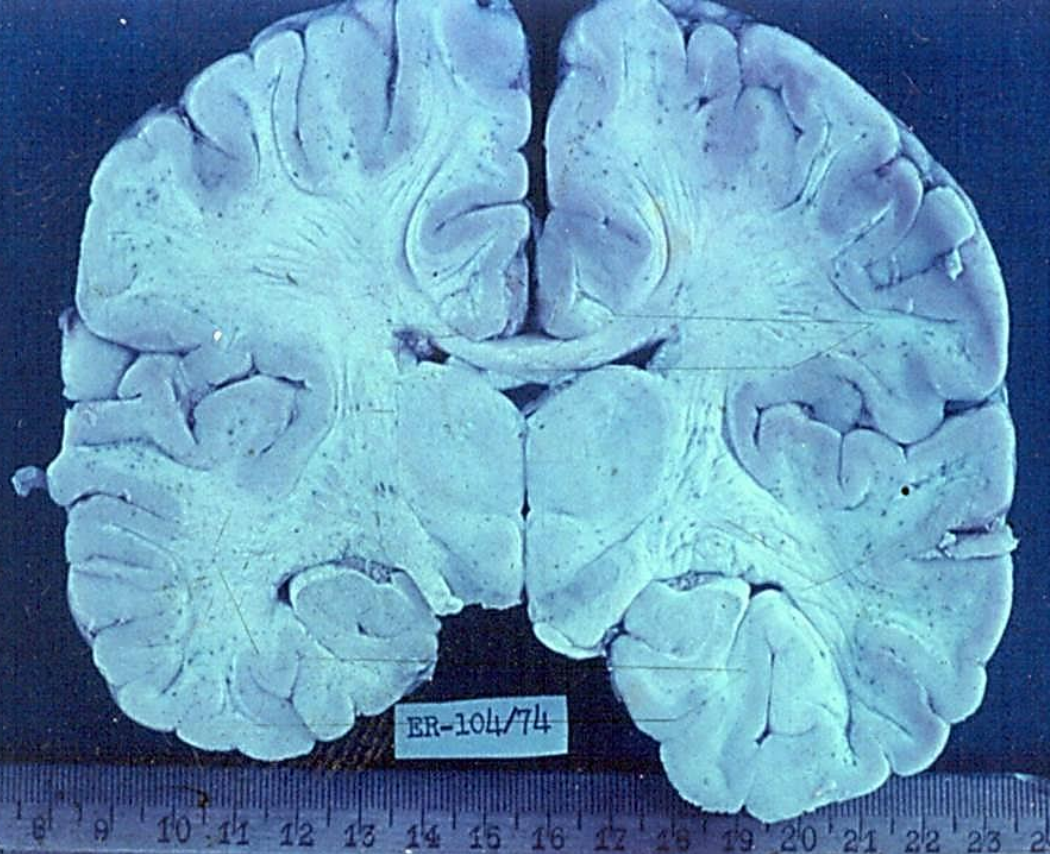
Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de resultados de teste de PCR vs imunocromatográfico HRP e microscopia contra em campo na África. Malaria Journal 2016 15:391

	PCR		Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
	Pos	Neg	% [95 % CI]	% [95 % CI]	%	%
<u>RDT imunocromatográfico</u>						
Pos	70	13	88.6 (79–95)	97.8 (96–99)	84.3	98.5
Neg	9	585				
<u>Microscopia</u>						
Pos	72	0	91.1 (82.6–96.4)	100.0 (99–100)	100.0	98.8
Neg	7	598				

Formas de *P. knowlesi* em um caso fatal



A doença depende de onde se esconde o plasmódio.



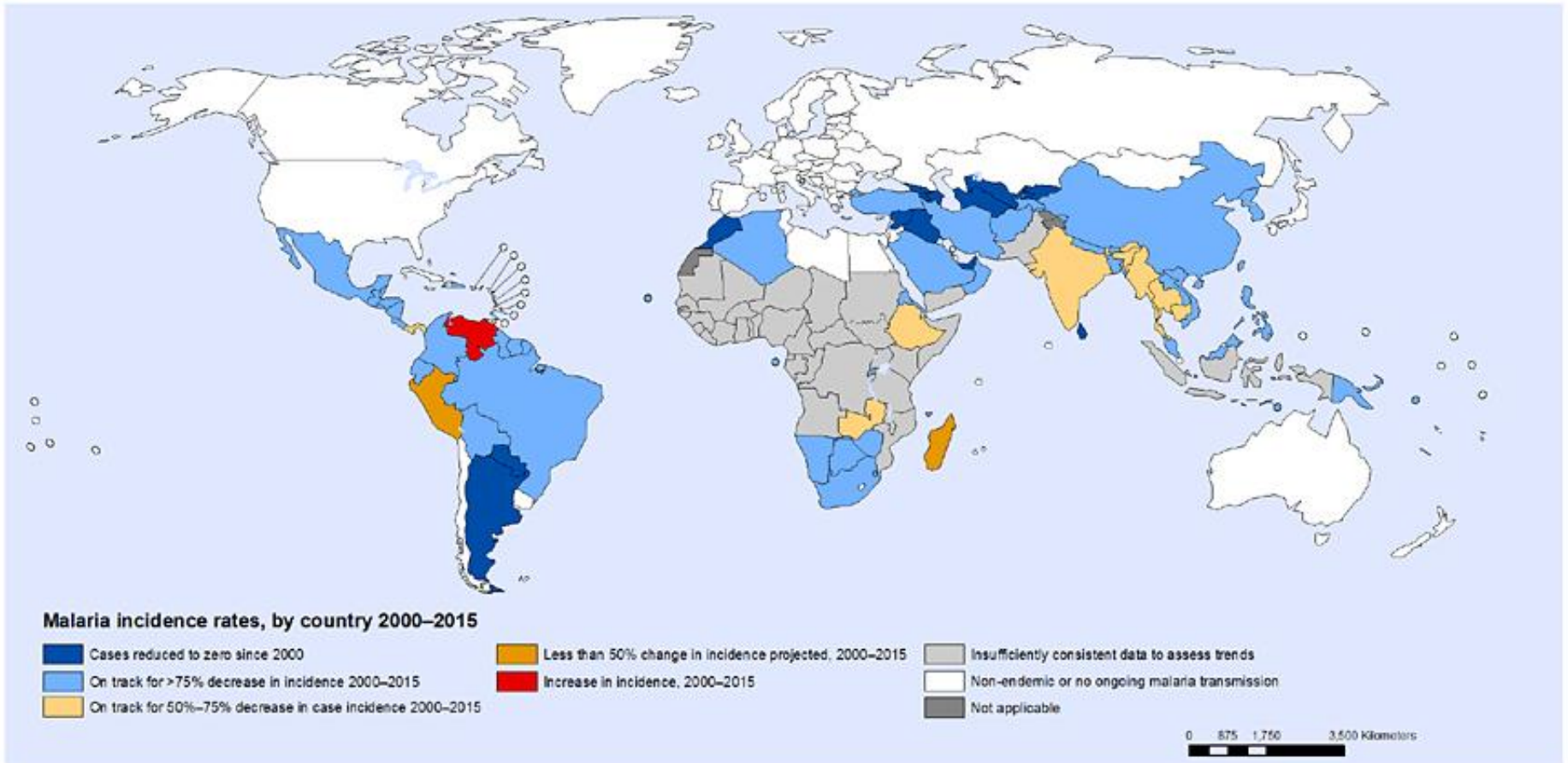
Malaria grave	Falciparum	Outras
Malária cerebral	Sim, precoce	Rara, tardia
Anemia intensa	Sim, aguda	Rara, tardia
Insuficiência renal	Sim, aguda	Não
Síndrome nefrótica	Não	P.Malariae só
Pulmões(SARA)	Sim, causa de morte pós tratamento	rara
Malária gestacional	Grave	
Ruptura esplênica	Rara	Pouco frequente
Esplenomegalia	Sim	Sim
Purpura e plaquetopenia	CIVD	Sim

Quantas malárias você pode pegar?

- A infecção não dá imunidade duradoura.
 - As vezes não sobra nem cicatriz sorológica
- Com a idade, ocorre premunição
 - Infecção sem doença, com parasitemia
 - Africa subsahariana e ribeirinhos da Amazônia
 - Manutenção do risco de infecção do anofelino.
- Os plasmódios são variáveis
 - Famílias de genes var em Plasmodium Falciparum
 - 60 tipos para a PfEmp e 28 tipos de Stevor genes no P
- Resistencia a drogas e ao sistema imune.

Incidencia de malaria projetada para 2016

Projected changes in malaria incidence rates, by country, 2000–2015



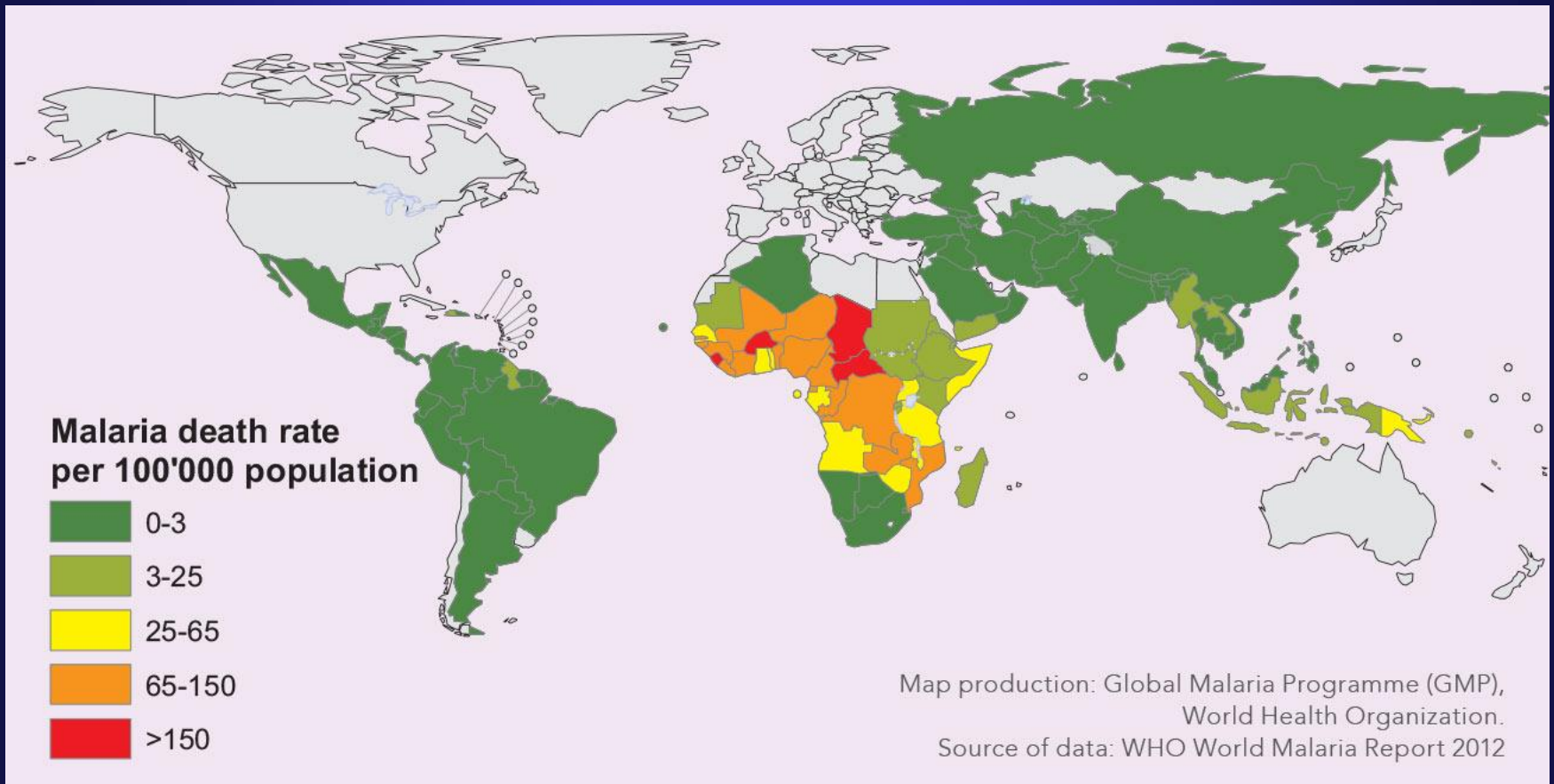
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Malaria Report 2015
Map Production: Global Malaria Programme
World Health Organization



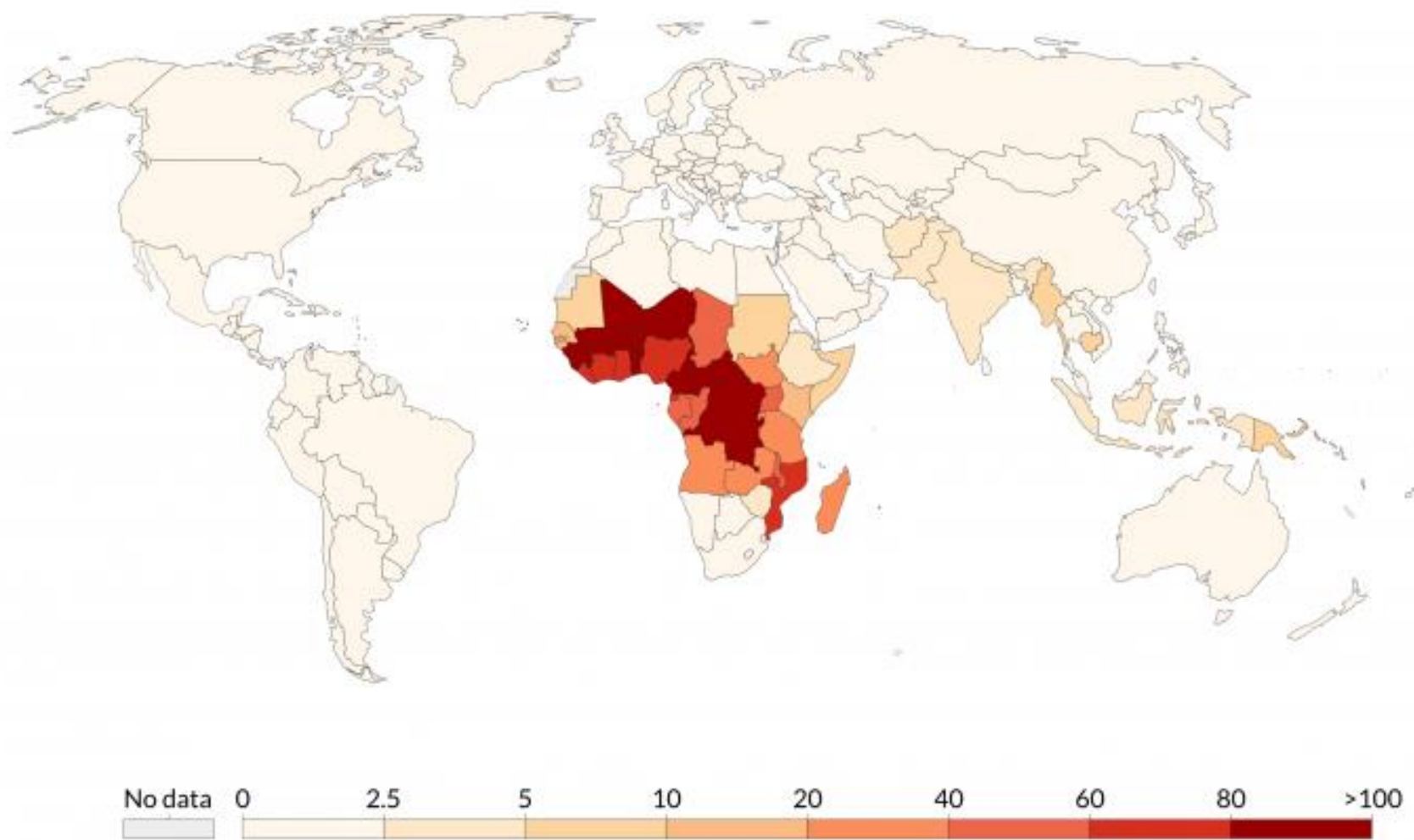
©WHO 2015. All rights reserved.

Mapa de mortes por malária em 2012



Death rate from malaria, 2017

The annual number of deaths from malaria per 100,000 people.



Source: IHME, Global Burden of Disease (GBD)

Note: To allow comparisons between countries and over time this metric is age-standardized.

OurWorldInData.org/malaria/ • CC BY

Como combater a malária?

- 1- Habitação regular e estável**
- 2- Inseticidas públicos e indiscriminados.**
- 3- Eliminação de portadores sãos**
- 4- Quimioterapia eficiente e barata**
- 5- Controle de banco de sangue**
- 6- Vacina(???????)**

Uma politica eficiente para África onde morre a maioria das pessoas infectadas é urgente, mas deve ser efetivada pelos africanos. Ajudar não tem dado muito certo.



Na última hora morreram mais de 50 crianças com malária no sangue.

Mas não só malaria mata na África.

Malária ou as malárias

Glossário de termos no CDC ou na WHO

Vetores anofelinos

Urbanos ou peridomiciliares

Anopheles darlingi (A.sul)

A. gambiae e *A. funestus* (Africa)

Silvestres

An.kertezia

Reservatórios humanos principalmente

Pacientes com gametócitos circulantes

Pacientes com parasitemia assintomática

Hiperendêmicos

Relapsos por hipnozoítos.

Parasitemia indetectável(< 1 parasita/mm³)

Ribeirinhos

Infecções muito antigas

Malaria tem um dialeto próprio

Malaria

Infecção por plasmódio

Hiperendêmico

Maioria da população com parasita no sangue

Holo endêmico

Parasitas presente durante todo ano

Epidêmico

A malária aparece e desaparece após controle parcial

Esporádico

Casos ocorrem na região mas sem transmissão local

Autóctone

Caso transmitido homem-anofelino-homem na mesma região.

Casos clínicos

Pacientes com sintomatologia e plasmódios no sangue.

Assintomáticos

Pacientes sem sintomatologia e plasmódios no sangue.

Diagnostico de malária do ponto de vista da Saúde Publica

Índice esplênico .

A porcentagem de crianças de 2 a 10 anos com aumento do baço detectável a palpação

Índice proporcional de malaria

Porcentagem de casos com malária sintomática em relação ao numero de pacientes atendidos no serviço.

Taxa populacional de lâminas. *

Numero de Laminas examinadas / população/ ano. WHO recomenda > 1% em áreas endêmicas.

Índice parasitário anual*

Casos confirmados por lâminas durante o ano/ população em investigação *1000.

Taxa de positividade de lâminas*

Numero de laminas positivas/ numero de laminas testadas.

Índice parasitário*

Porcentagem de crianças de 2 a 10 anos com parasitas no sangue.

Índice parasitário infantil*

Porcentagem de crianças com menos de 1 ano com parasitas no sangue.

**Índices para falciparum*

São os mesmo índices apenas segregados apenas para P.falciparum nas laminas.

Estratégias de controle da malária

Mate o Plasmódio
(novas drogas)



Impeça seu desenvolvimento no vetor

Plasmodia

O Agente

Vacinas ou Mosquitos transgênicos ou estereis

Elimine o reservatório humano
Tratamento de massa

Mate como puder

Diagnóstico precoce

Não deixe criar



Deny blood meal

Não deixe entrar
Tenha uma casa

Impeça a infecção

Não deixe picar



Kill adult mosquitoes

Mosquiteiros
Repelentes

Mate os mosquitos

Man
The Host

Mosquito
The Vector

A malária, a agricultura e as cidades

A malária de símios é endêmica.

A malária está ligada a agricultura.

Só a agricultura permite o crescimento populacional humano

Mais comida, mais reservatórios, mais alimento para o mosquito, urbanização dos mosquitos

A malária está ligada a ausência de inverno rigoroso

Interrupção do crescimento do vetor

História e controle

É conhecida desde a antiguidade

Hipócrates e egípcios, Chineses, etc.

Relacionada a odor dos pantanos (mal aria)

Importância social e bélica

Cerco de Siracusa

Pacífico na 2ª Guerra Mundial

Vietnã

O Sonho da erradicação

Tratamento conhecido (caro) desde 1600

Pó dos jesuitas → Quinino

Redescobertas modernas no século XIX

Laveran, Italianos, Ingleses.

Inseticidas e novas drogas.

Soluções sanitárias das cidades e melhoria social interrompem a transmissão no Primeiro Mundo.

As tentativas históricas de controle sanitário. Malária e as cidades

As primeiras foram as drenagens de pântanos.

Nápoles e Rio de Janeiro.

Cidades que foram ganhas do mar.

Fumigações químicas

Enxofre em Santos, 1905

Porto importante, investimento em urbanização e telas e início do cuidado domiciliar

Inseticidas de depósito e repelentes

Usados para erradicar o *A. gambiae* do Nordeste em 1938-1940

Mão de obra residual da febre amarela.

BHC

DDT

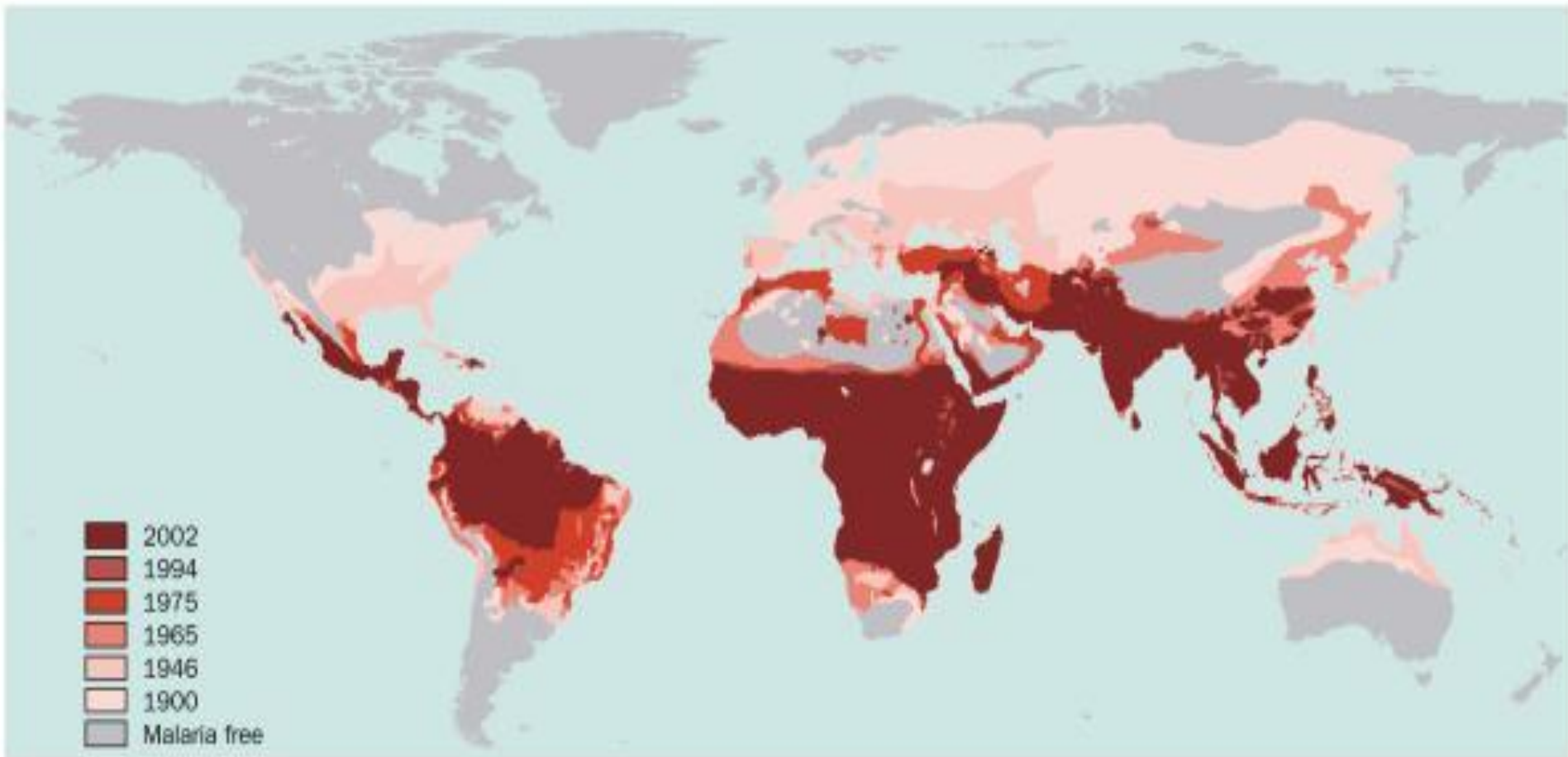
Problemas com alto custo e muita mão de obra treinada

Inseticidas tóxicos (Organosforados)

A malária era disseminada no Mundo todo, antes do advento das ações de saúde pública.

Orgãos de saúde publica derivados de serviços inicialmente voltados para a malária

CDC – USA ; SUCEN – SP; SUCAM /FUNASA - TDR - WHO



A Campanha de Erradicação da Malária 1945-1970

Fomos eficientes contra a Febre Amarela

A malária mata pouco (<5% dos infectados) mas infecta muitos (100%)

Seleção de resistentes

Talassemia e anemia falciforme

Perversa

Mata os melhores

Países com inverno rigoroso dominam os países sem inverno.

Países frios se industrializam e se tornam colonialistas

Sistema colonial moderno 1800- 1900

Campanha bélicas de colonialistas difíceis.

Malária mata mais que os soldados.

Depois da segunda guerra, vamos tentar eliminar o problema, com DDT exportado.

A política de melhorar o desempenho agrícola.

O Sistema bancário internacional

O Brasil na CEM

- Cidades urbanizadas e saneadas

- Áreas de desenvolvimento agrícola sem mão de obra

- Opção pelo DDT

- Controle progressivo

- Produção Nacional

- Mão de obra criada no país

- Normas para habitações

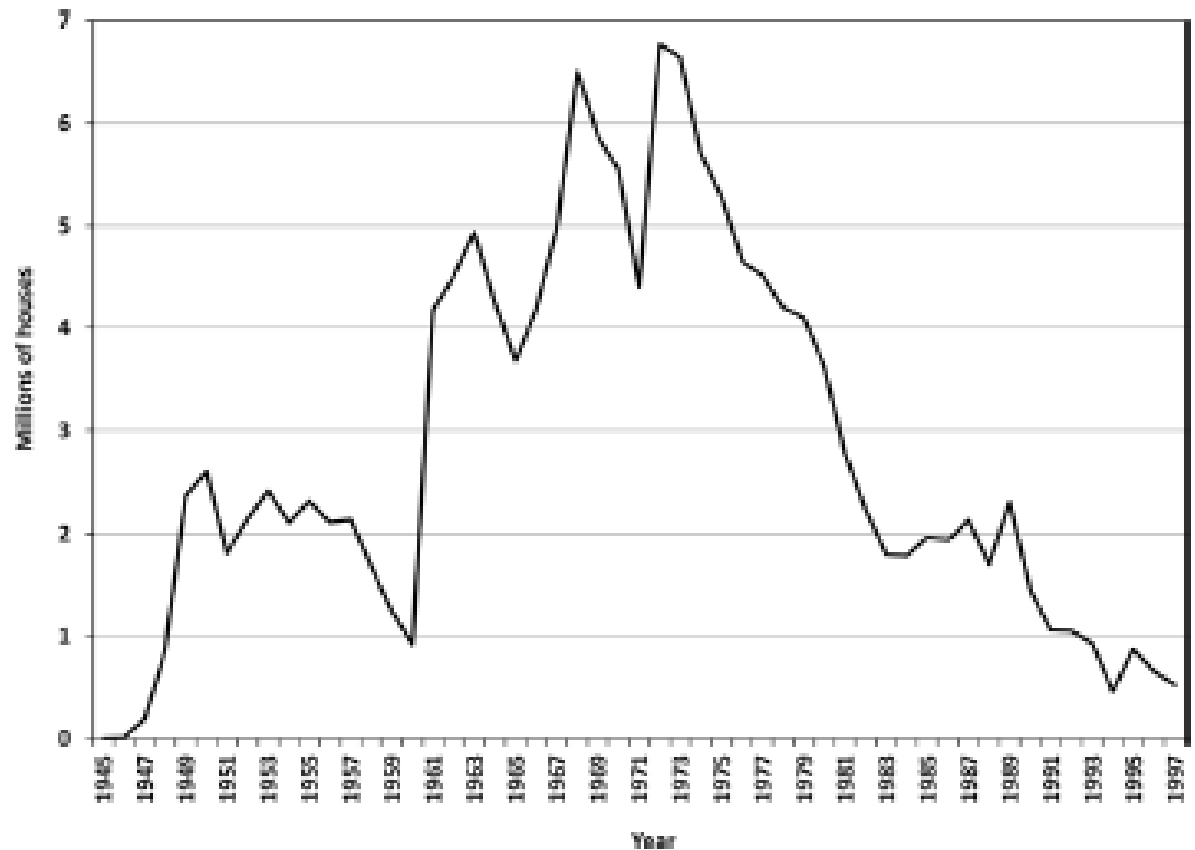
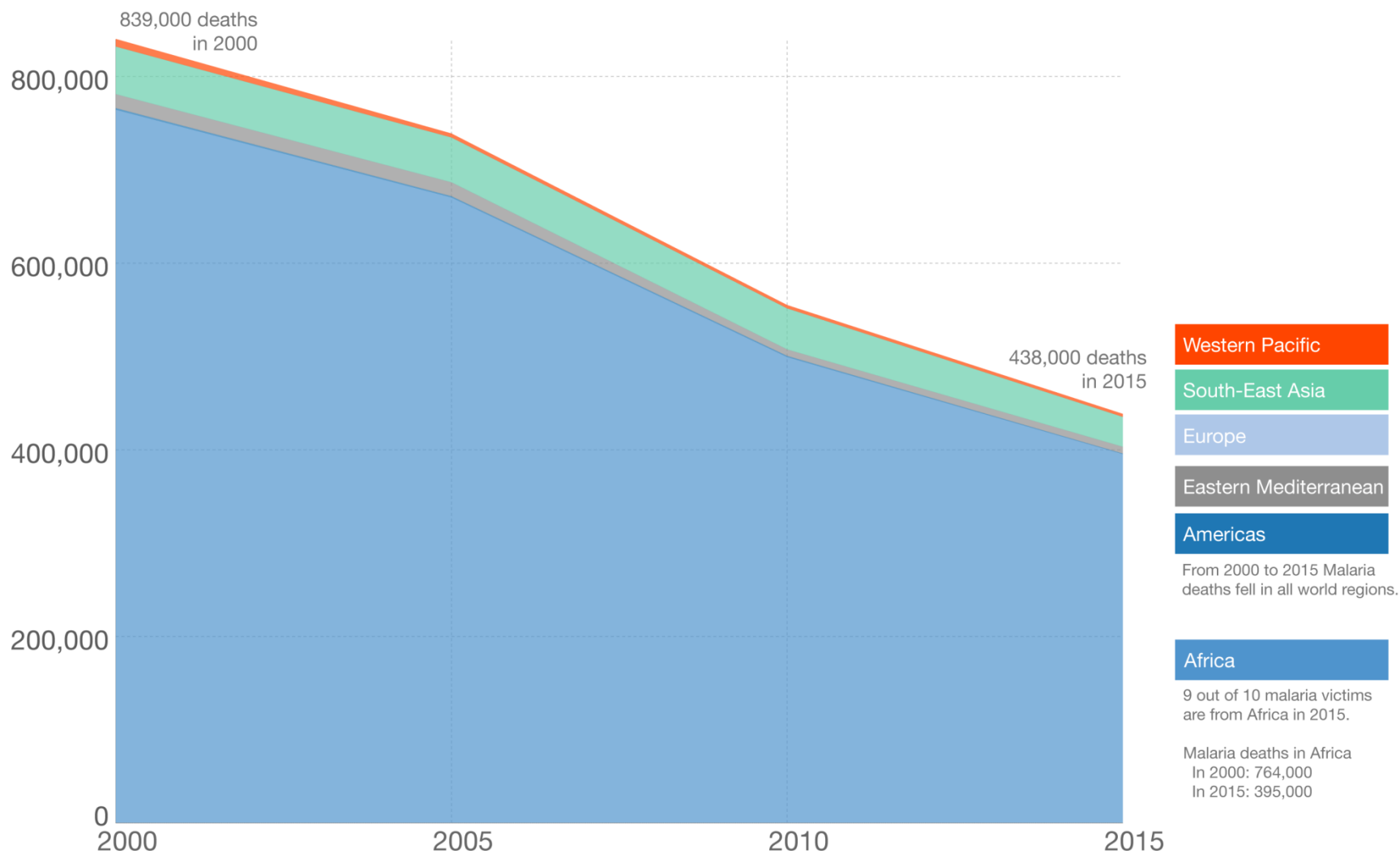


Fig. 1 Annual number of houses sprayed with dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) in Brazil between 1945 and 1997. Data for the years 1945–1959 and 1965–1986 were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics, available at: <http://seculoxx.ibge.gov.br/pt/populacionais-sociais-politicas-e-culturais/busca-por-palavra-chave/saude/985-malaria>. Data for the years 1960–1964 were extracted from PAHO/WHO reports [199]. Data for 1987–1997 were extracted from Loiola [52]

Global malaria deaths by world region, 2000 to 2015



Data obtained from: WHO

The author Max Roser licensed this visualization under a CC BY-SA license. You are welcome to share but please refer to its source where you can find more information: www.OurWorldInData.org/Data/Health/Malaria

Os casos de malária no Brasil . Uma incógnita imaginável até 1960.

Em 1937-39, a introdução de *An. gambiae* no Nordeste levou a pelo menos 10000 mortes no verão de

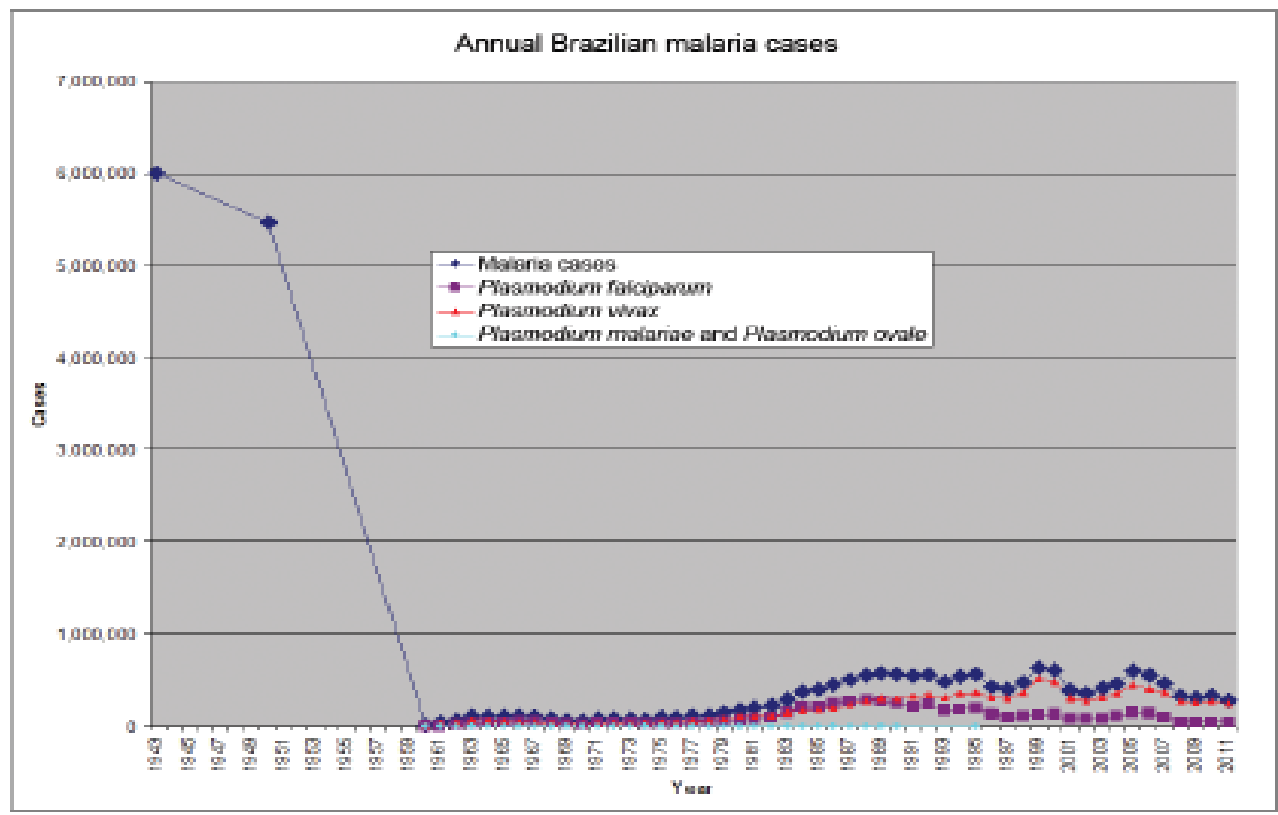


Fig. 1: annual estimated malaria cases in total and by species, when available. Estimate quality likely varies based on multiple unmeasured factors. Numbers reported for 1991-1994, 1996-1999 and 2009-2011 were based on visual estimates from line and bar graphs and are reported for qualitative analysis. The two early data points may be suspect (Coura et al. 2006, PAHO 1991, 1996, 2010, SIVEP-Malaria 2014).

A distribuição da malária no Brasil em 1960 e 2014

Ações

Diagnóstico intensivo

Tratamento

sal cloroquinado

remédios do Estado

Mosquiteiros

Urbanização

Diagnóstico por:

lâminas,

tiras,

PCR

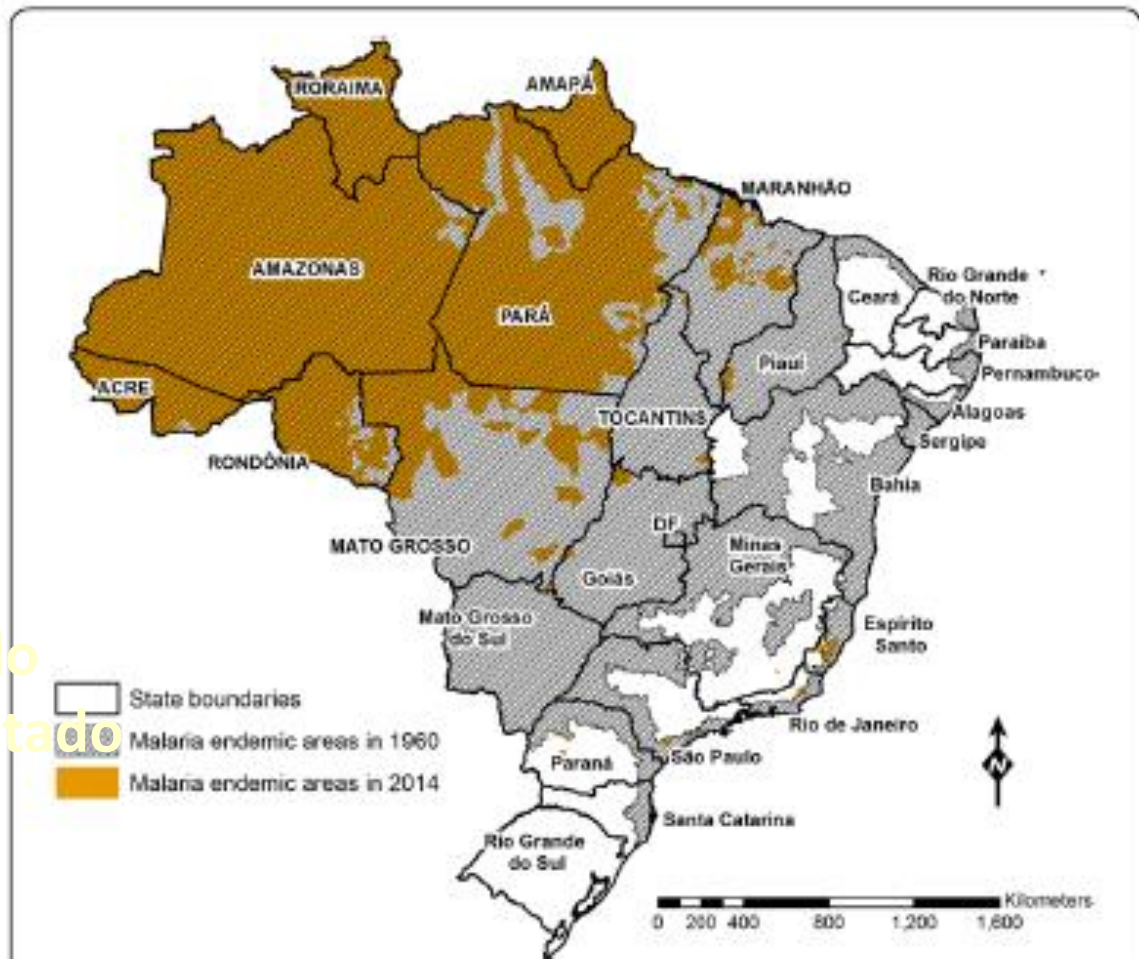


Fig. 2 Extension of the malaria endemic areas in Brazil in 1960 and 2014. The *figure* shows how the malaria map in Brazil shrunk between 1960 and 2014. Currently, transmission is virtually limited to the Amazon Basin, an area that covers 60 % of the Brazilian territory and houses 13.4 % of the country's population. States that compose the Amazon region have their names written in *uppercase*. Data obtained from the National Malaria Prevention and Control Program, Ministry of Health of Brazil

Campanha que parou porquê?

Seruiu para erradicar a malária nos grandes centros e diminuir a prevalência mundial.

Foi um enorme sucesso em muitos locais;

Alto custo(?)

Consequencia demográficas

Aumento da população

D.Wyler – malária como controle populacional

Transferência de tecnologia

Produção local de inseticidas

Agentes comunitários de saúde

Campanha de difamação do DDT

Transferencia para o individuo

Interesse das multinacionais produtoras de inseticidas.

McNamara.

Queda
maciça da
mortalidade

Aumento da
Informação
da
População

Drogas
eficientes

Serviços de
saúde mais
treinados

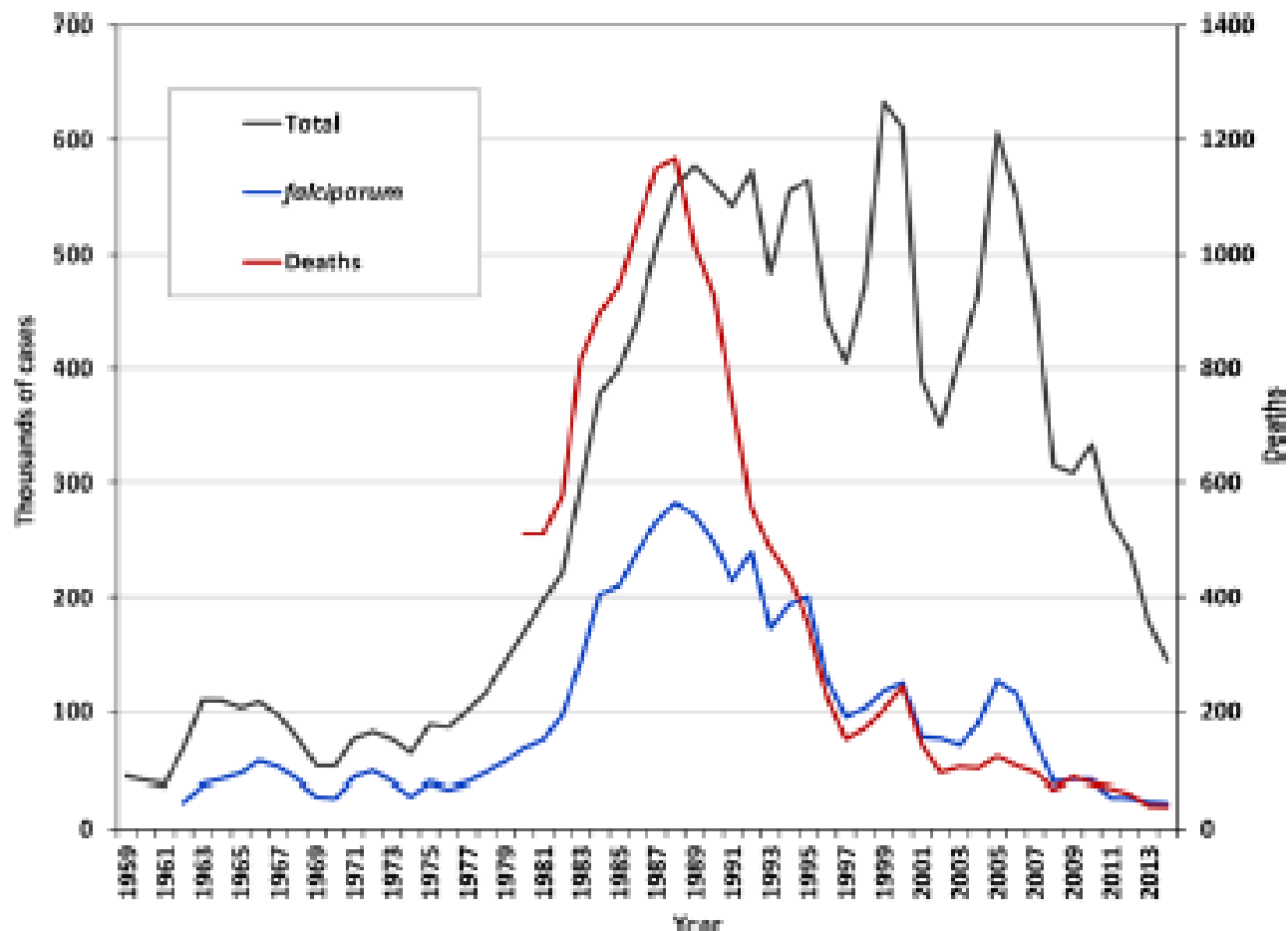


Fig. 3 Annual number of laboratory-confirmed malaria cases reported in Brazil from 1959 to 2014. The total number of cases, those due to *Plasmodium falciparum*, and the number of malaria-related deaths are shown. Data obtained from the National Malaria Prevention and Control Programme, Ministry of Health of Brazil

Onde está a malária hoje

Fronteiras

Peru – Acre

Projetos de reforma agrária

Venezuela e Guianas e

Roraima

Instabilidade social nos

vizinhos

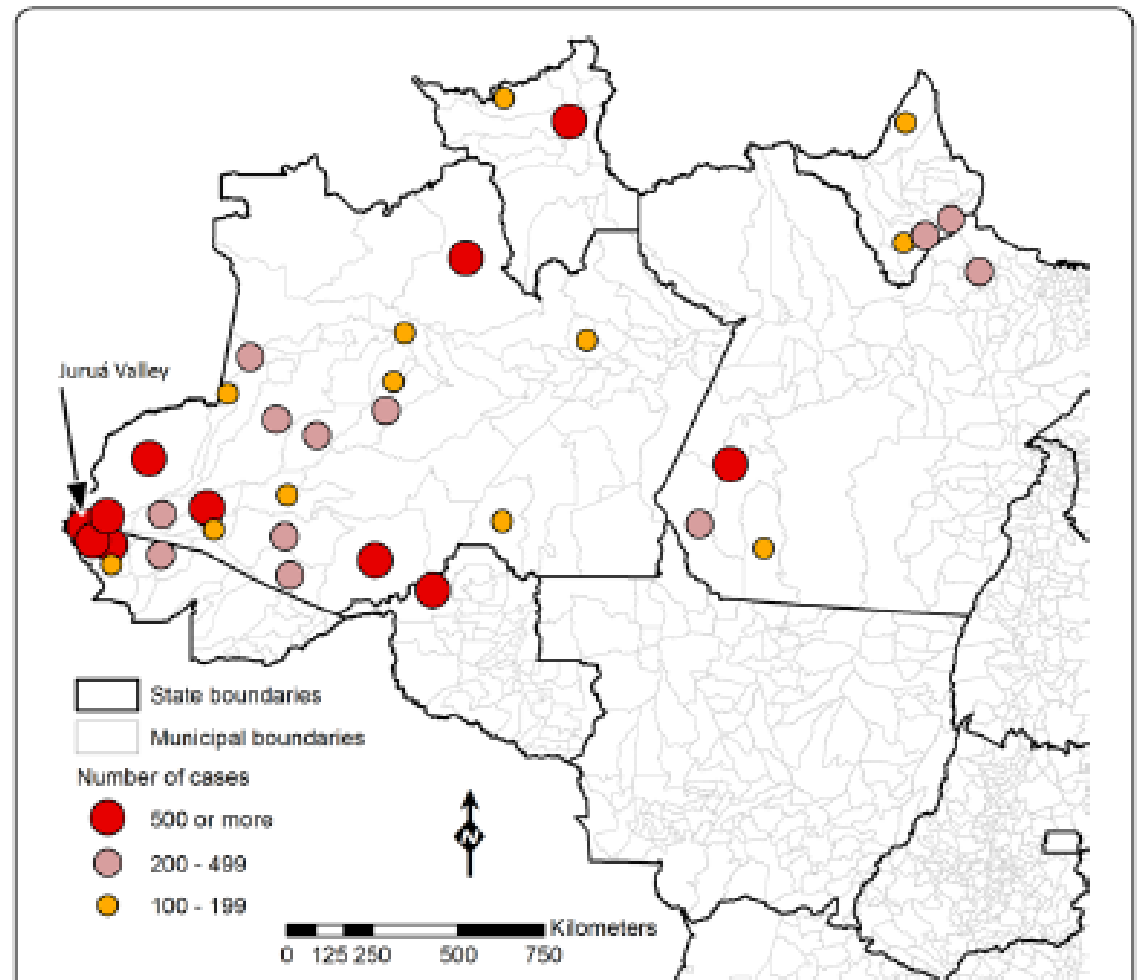


Fig. 5 Current *Plasmodium falciparum* foci in Brazil. Municipalities indicated with circles in the map accounted for about 75 % of the laboratory-confirmed *P. falciparum* infections recorded in the Amazon in 2014. The circle sizes are proportional to the absolute number of cases in each municipality. Four high-risk municipalities (Cruzeiro do Sul, Mâncio Lima, Rodrigues Alves, and Guajará) are situated in Jurua Valley, westernmost Brazil, close to the border with Peru

As malárias da Mata Atlântica

Um risco eminente mas controlado.

São Paulo

Vale do Ribeira

Litoral Norte

Pontal do

Paranapanema

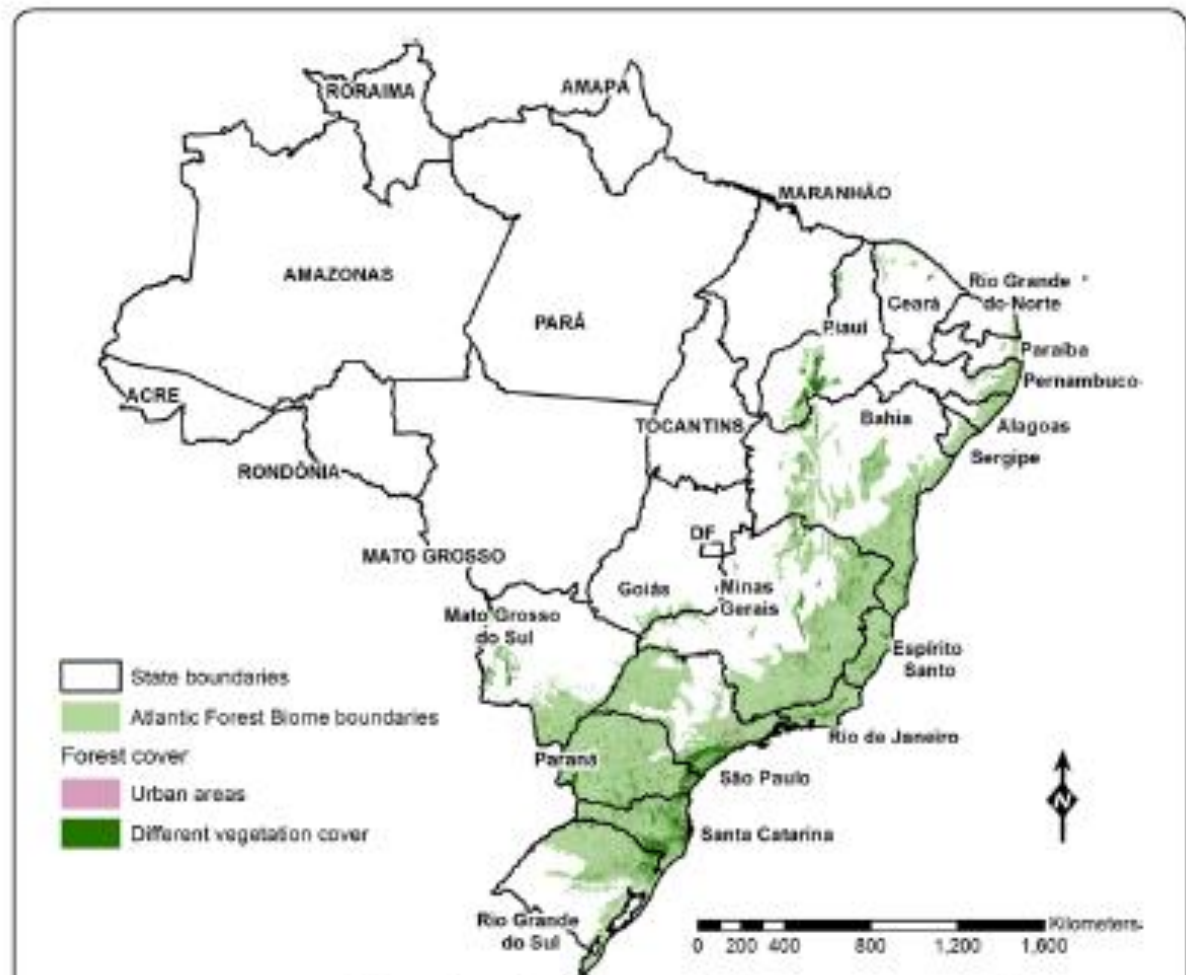
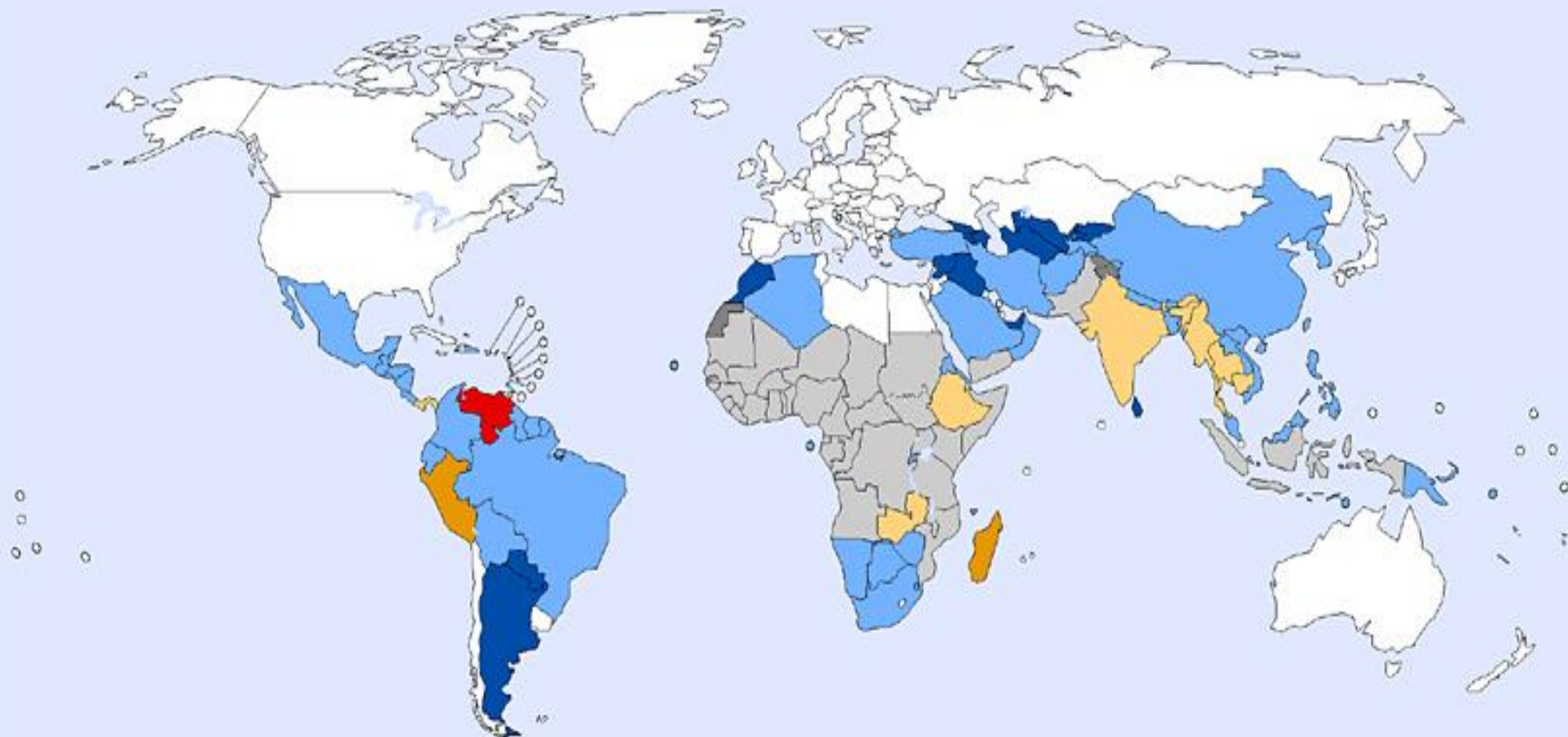


Fig. 4 Area covered by the Atlantic Forest biome in Brazil, where pockets of bromeliad-malaria transmission persist. The extension of the Atlantic forest biome was defined by a federal law in 2006. More than 60 % of the population lives in large urban centers located in the Atlantic forest biome, thus, of the original biome area (which represents 17.4 % of the Brazilian territory), only about 8 % remains as forest. States that compose the Amazon region have their names written in *uppercase*

Projected changes in malaria incidence rates, by country, 2000–2015



Malaria incidence rates, by country 2000–2015



0 875 1,750 3,500 Kilometers



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Malaria Report 2015
Map Production: Global Malaria Programme
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved.

Distribuição dos anofelinos transmissores no Mundo



Anopheles

- No vector
- albimanus
- annularis
- anthropophagus
- arabiensis
- arabiensis and funestus
- aquasalis
- atroparvus

- barbirostris
- culicifacies
- dirus
- farauti
- flavirostris
- funestus and arabiensis
- funestus, arabiensis and gambiae s.s.
- funestus and gambiae s.s.
- gambiae s.s.
- gambiae s.s. and funestus
- labranchiae
- maculatus
- darlingi and marajoara

- melas
- messeae
- minimus
- multicolor
- nunez-tovari
- punctulatus group
- pharoensis
- pseudopunctipennis

- pulcherrimus
- quadrimaculatus
- sacharovi
- sergentii
- sinensis
- stephensi
- sundaicus
- superpictus

Filo Apicomplexa

Classe Aconoidasida

Ordem Haemosporida (haemosporidias)

Gênero Haemoproteus

Gênero Hepatocystis

Gênero Leucocytozoon

Gênero Plasmodium

Ordem Piroplasmida (Piroplasmidas)

→ Família Babesiidae

Família Theileriidae

Classe Coccidia

Ordem Agamococcidiorida

Família Rhytidocystidae

Ordem Eucoccidiorida

Ordem Piroplasmida

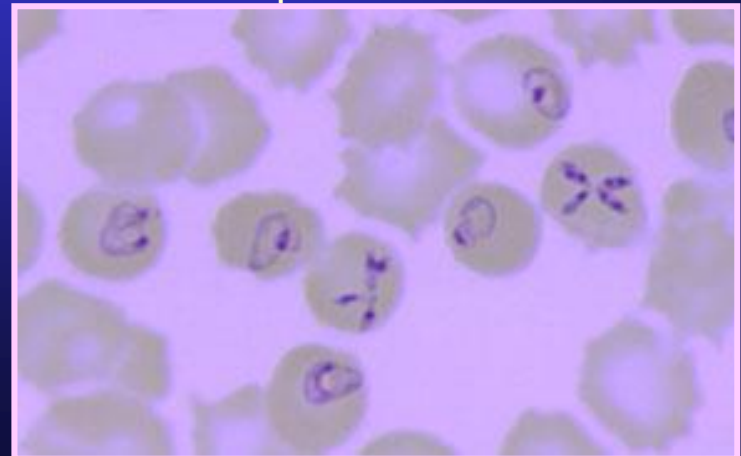
1. Protozoários que não tem flagelos, cílios ou formam pseudópodes.
2. Locomoção por flexão ou deslizamento.
3. Reprodução assexuada ocorre por fissão binária ou esquizogonia em eritrócitos ou outras células sanguíneas de mamíferos.
4. Apresentam complexo apical (menos desenvolvido).
5. Duas famílias: Babesiidae e Theileriidae

Família Babesiidae

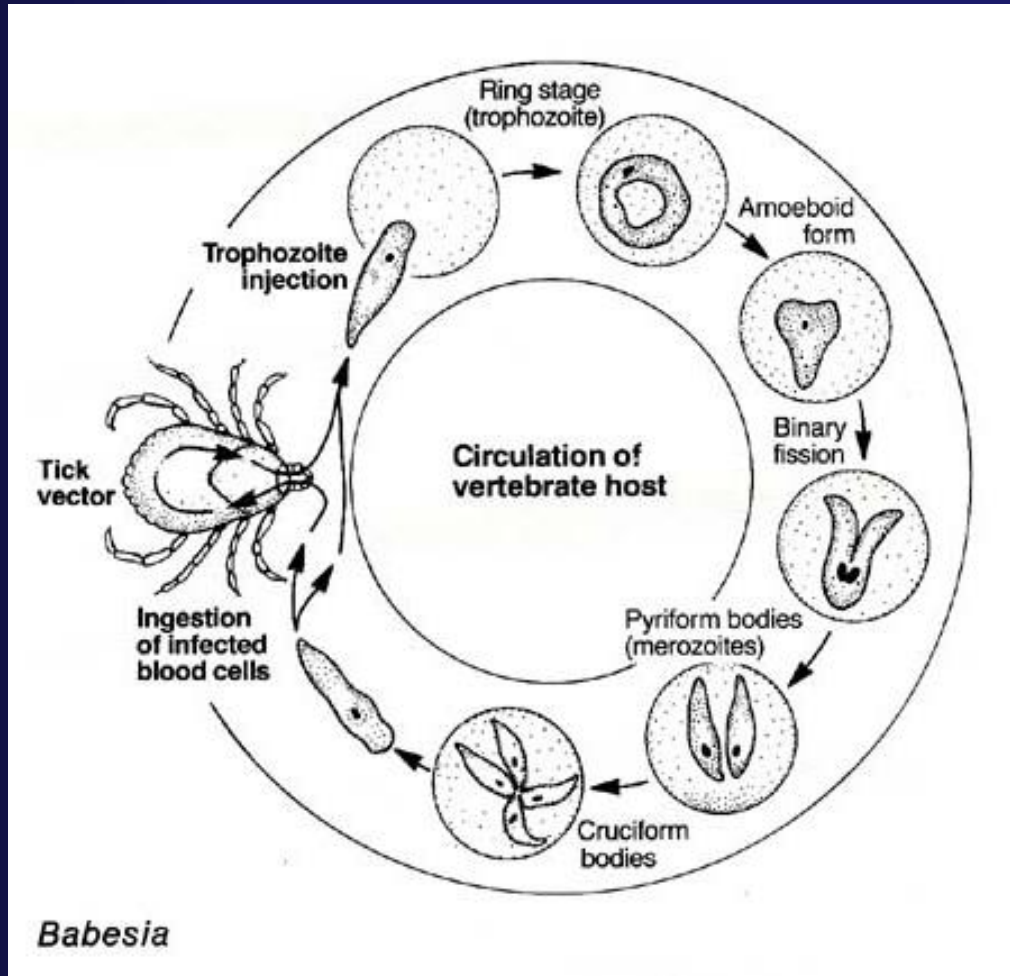
1. São piriformes (piroplasma), redondos ou ovais.
2. Parasitam eritrócitos, linfócitos, histiócitos, eritroblastos ou outras células sanguíneas dos mamíferos.
3. Parasitam vários tecidos dos carrapatos, onde há a esquizogonia.
4. Complexo apical: anel polar, róptrias, micronema e microtúbulos subpeliculares.

Introdução - *Babesia*

1. Várias espécies do gênero *Babesia* acometem animais domésticos (cão, eqüinos, suínos, ruminantes).
2. Parasitam os eritrócitos dos vertebrados sendo transmitidos por várias espécies de carrapatos.
3. Babesiose → principais sintomas: febre, anemia e hemoglobinúria.
4. Após resolução do quadro clínico → animais podem ficar cronicamente infectados.
6. Babesiose → relativamente grave para animais introduzidos em áreas endêmicas e que não tiveram exposição anterior.
7. Localização do parasita: periférica (alta parasitemia) ou viscerotrópica.
8. Viscerotrópica: Podem causar doença sem alta parasitemia, os animais podem sofrer infecções letais com formação de trombo cerebral sem apresentar anemia.
9. Homem → *Babesia microti*, *B. dirivengis*



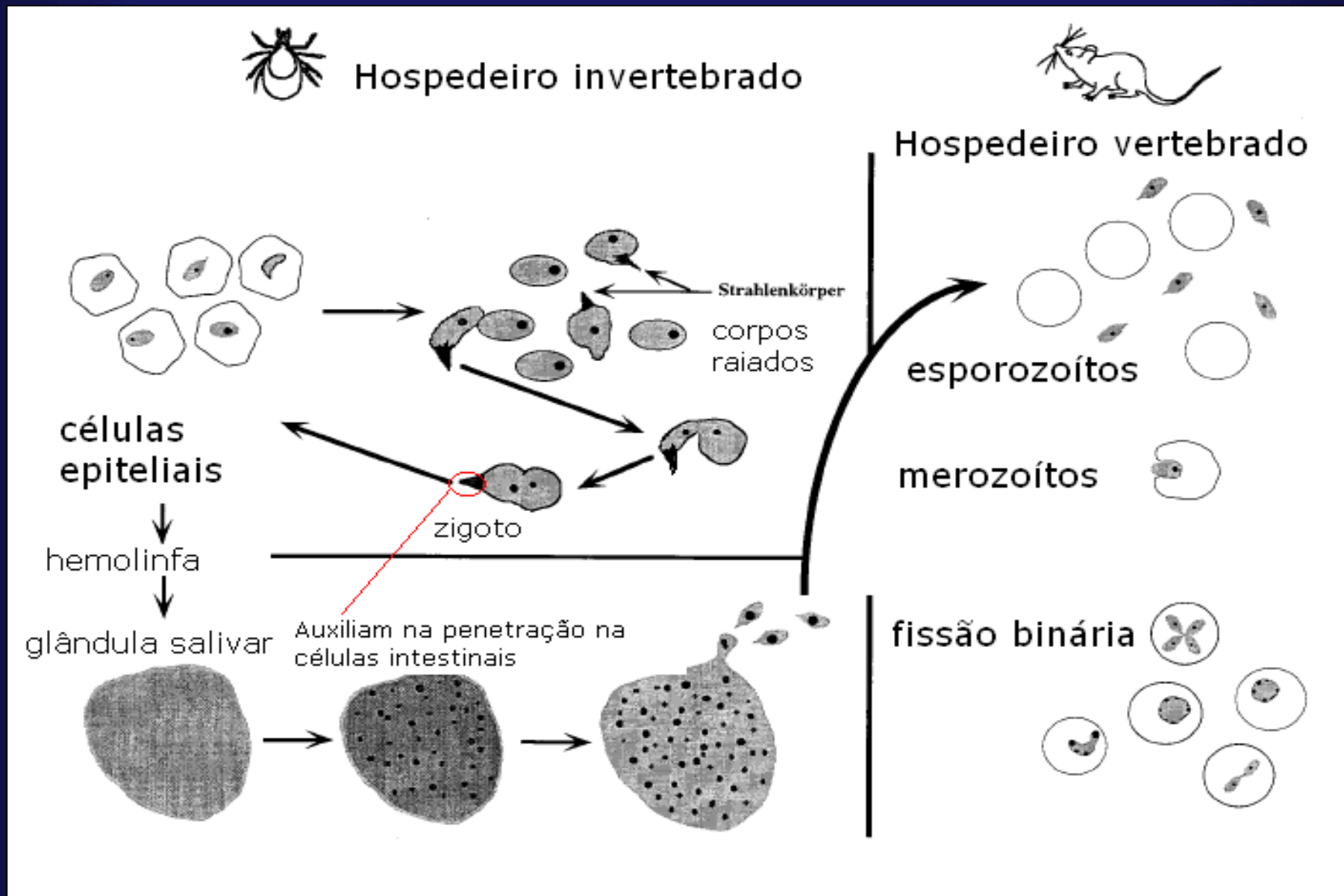
Ciclo biológico



1. Hospedeiro vertebrado → esporozoítos → eritrócitos → trofozoítos → multiplicação (fissão binária) → merozoítos → infecta novas células → trofozoítos → multiplicação (fissão binária) → merozoítos → infecta demais eritrócitos.

O ciclo trofozoíto → merozoíto → trofozoíto pode ser indefinido. A rápida multiplicação lisa os eritrócitos → anemia hemolítica, hemoglobinúria.

Ciclo Biológico no invertebrado – Fase sexuada



Hospedeiros mamíferos

<i>B. bigemina</i>	grande*	periférica	bovino
<i>B. bovis</i>	pequena #	viscerotrópica	bovino
<i>B. caballi</i>	grande	viscerotrópica	eqüino
<i>B. canis</i>	grande	viscerotrópica	cão
<i>B. gibsoni</i>	pequena	periférica	cão

* Trofozoítos 2,5 μm a 5,0 μm , mais sensíveis aos quimioterápicos

Trofozoítos 1,0 μm a 2,5 μm