



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**

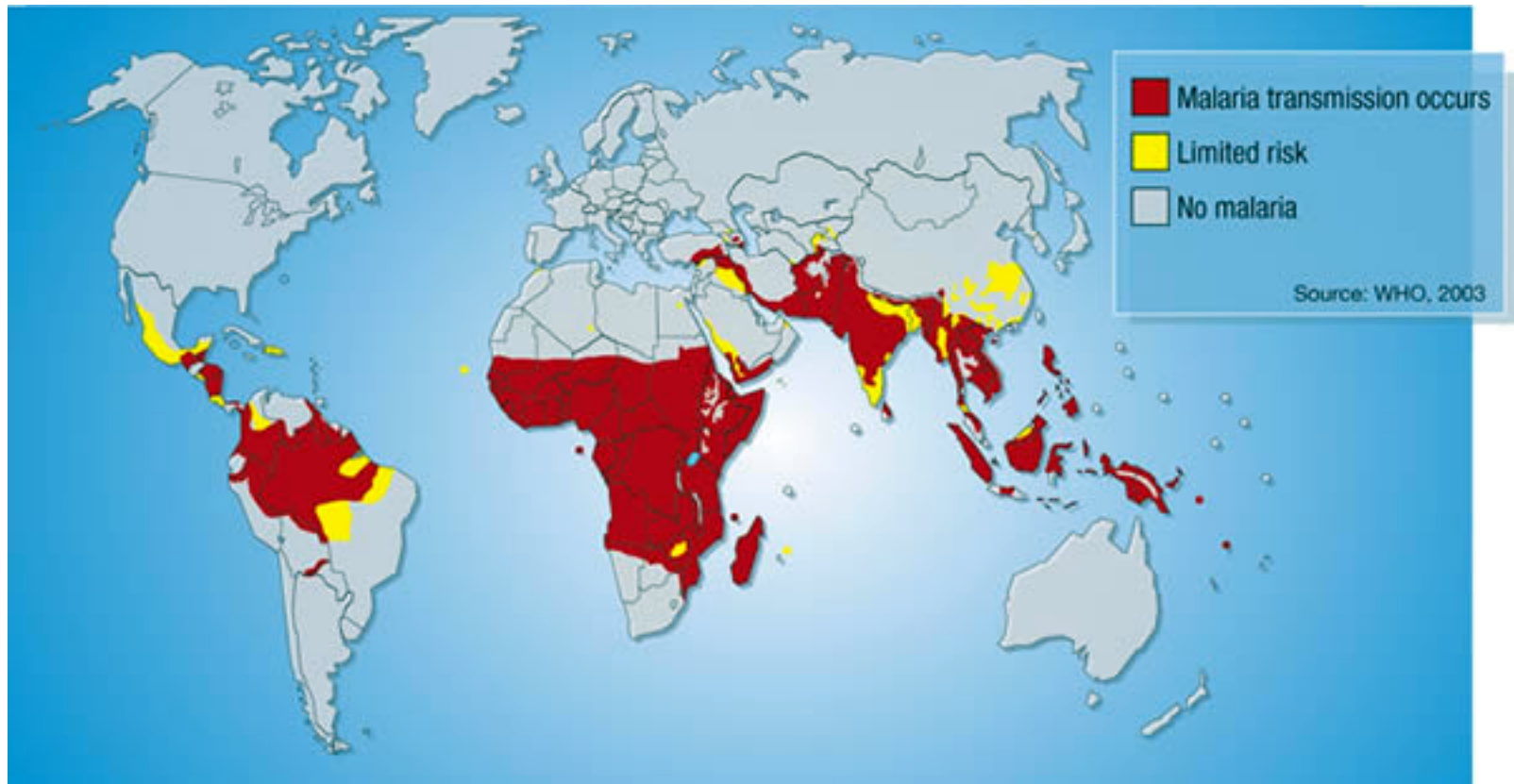
Malária na história

- **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

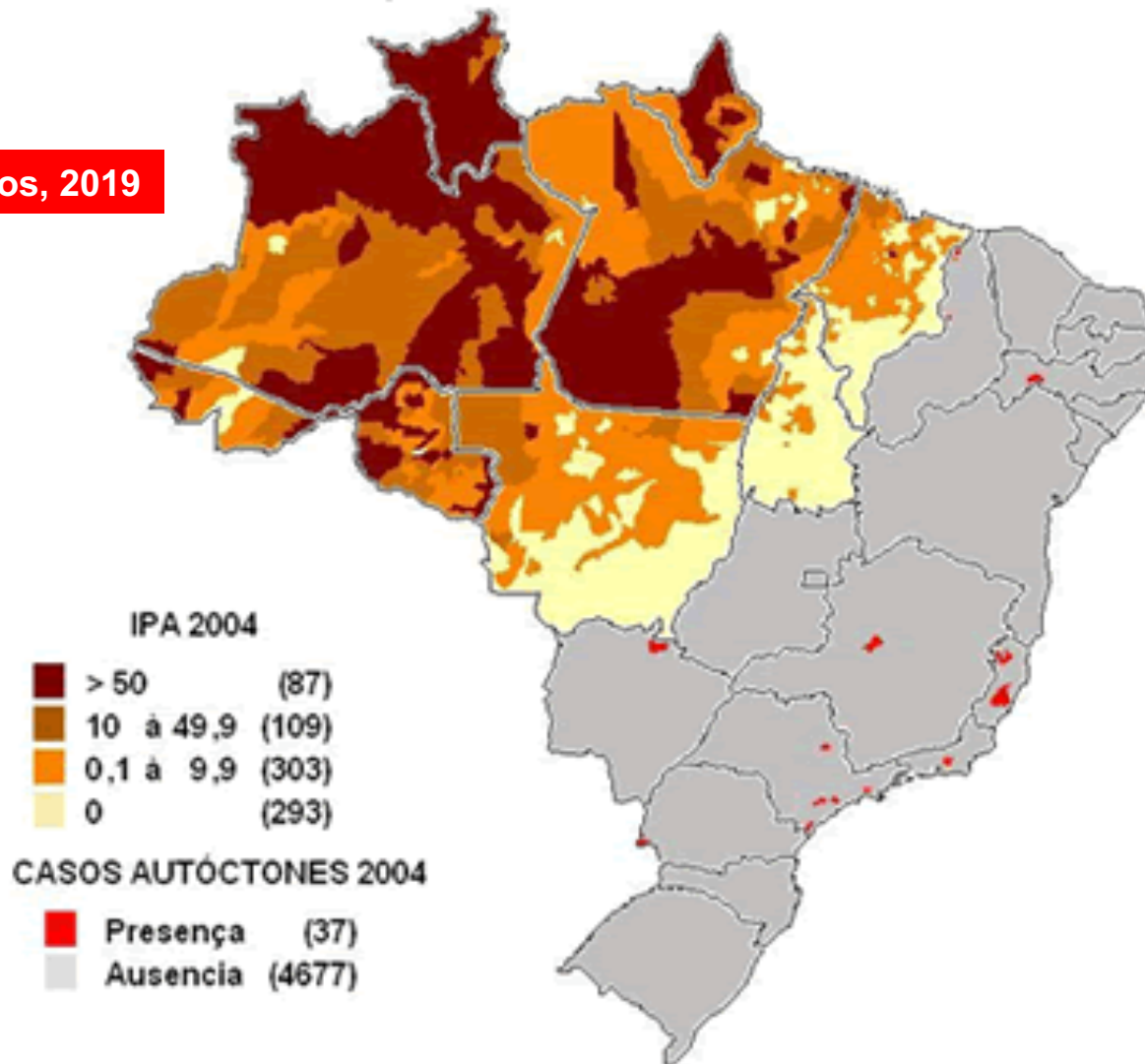


- 229 milhões de casos / ano
- 409.000 óbitos / ano
- Mulheres grávidas e crianças menores de 5 anos
- 90% dos casos em regiões de savana e floresta equatorial da África

Incidência da Malária no Brasil

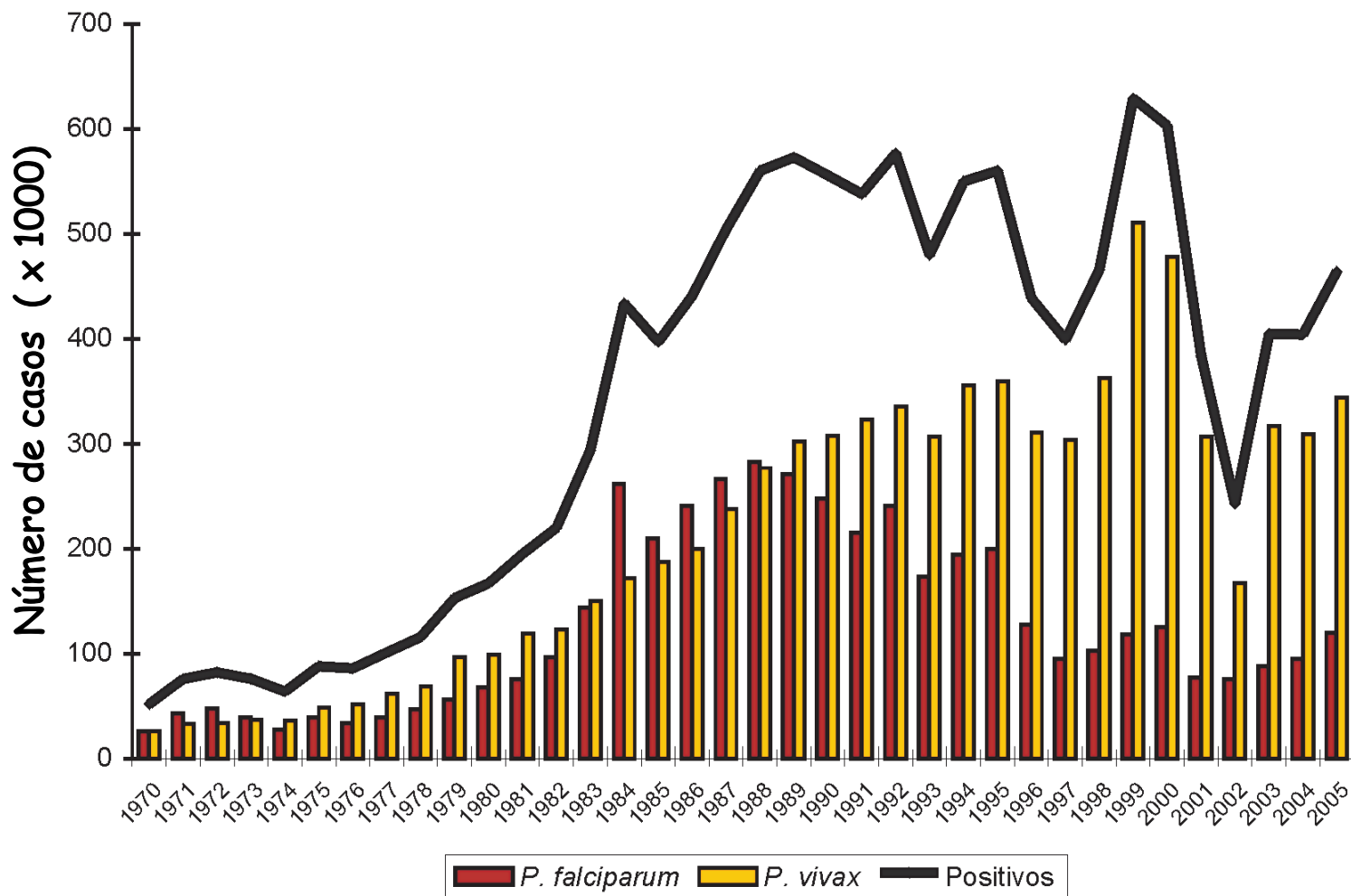
Mapa transmissão da malária. BRASIL, 2004.

153.296 casos, 2019



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

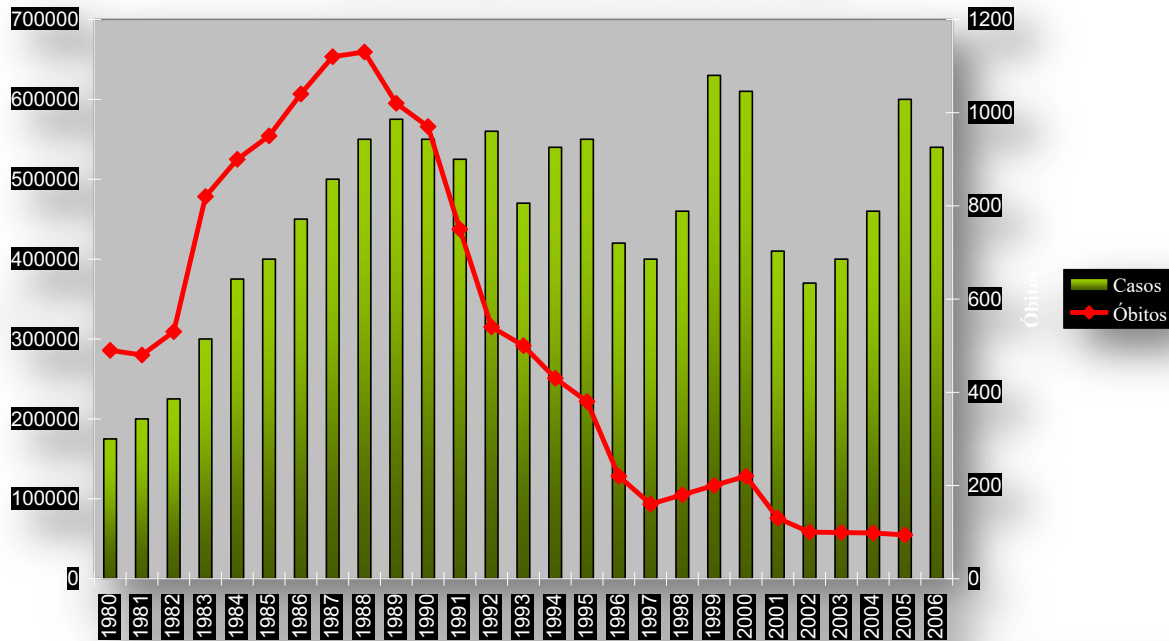
Incidência da Malária no Brasil (1970 a 2005)



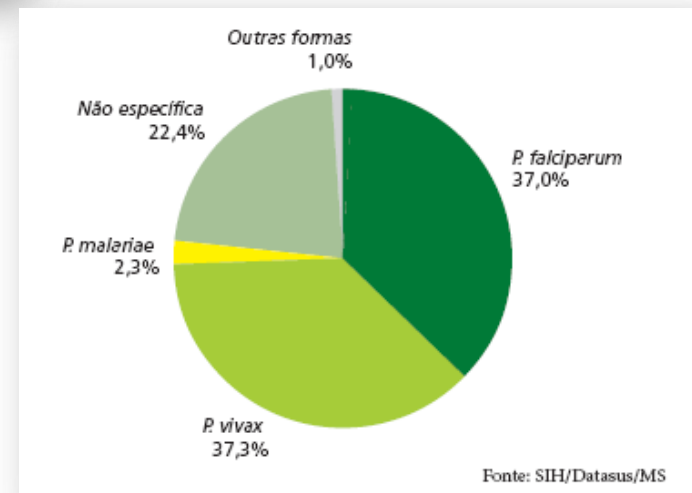
✓ Aproximadamente 75% dos casos de malária são causados pelo *P. vivax*.

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



Holometábolo



© 1999 Stephen Doggett

Alados

- Machos ~ 15 dias
- Fêmeas ~ 40 - 50



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

Anopheles ssp

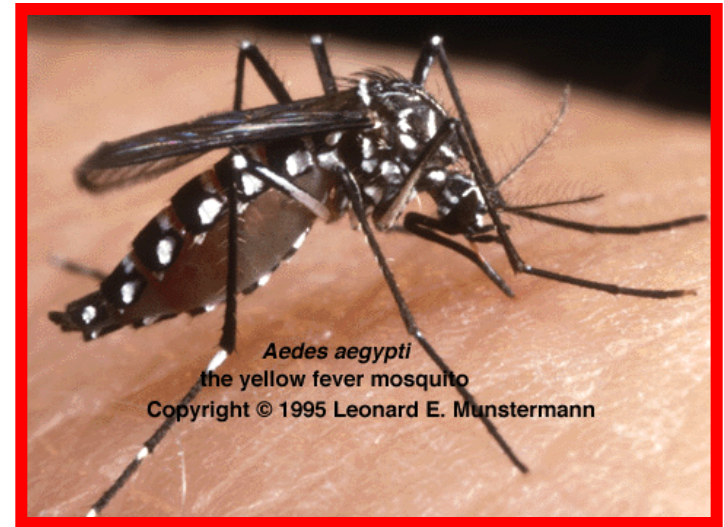
Vetores e não-vetores de *P. vivax* e *falciparum*



Anopheles darlingi



Anopheles gambiae



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

Malária

✓ *Anopheles darlingi*



Dengue

✓ *Aedes aegypti*

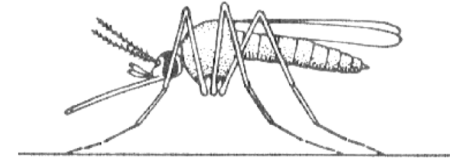
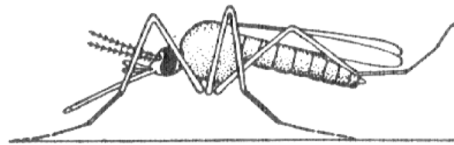
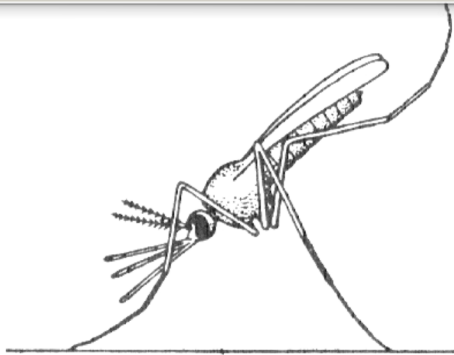


Filariose

✓ *Culex pipiens*



Posição de pouso

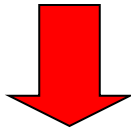


Taxonomia dos plasmódios

Reino Filo Classe Ordem Gênero Espécie

Protozoa

Apicomplexa



Conoidasida

Haemospororida

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

Plasmodium

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

Vetor e hospedeiro definitivo: *Anopheles spec.*

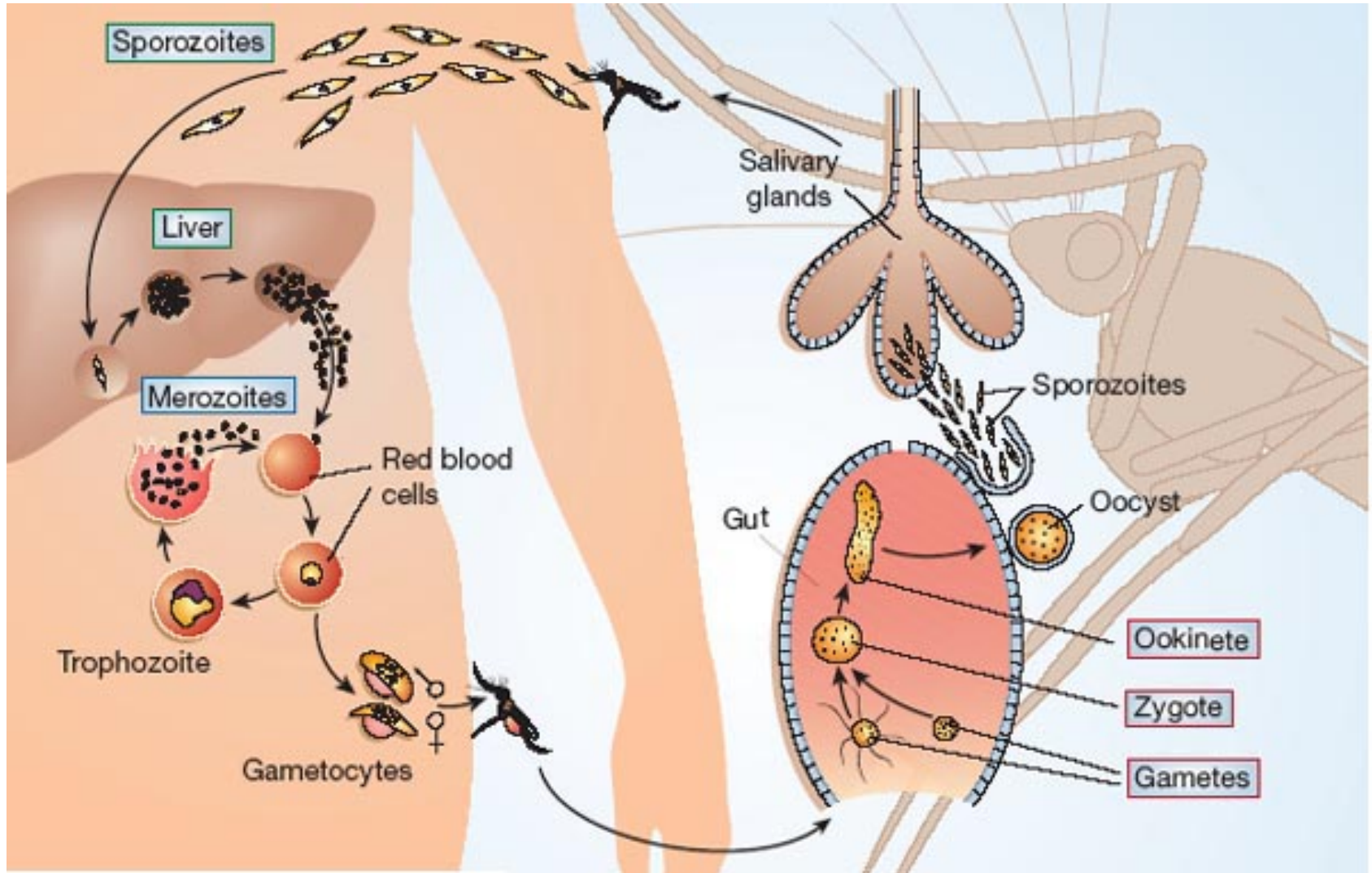
Na África: *Anopheles gambiae*

No Brasil: *Anopheles darlingii*

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

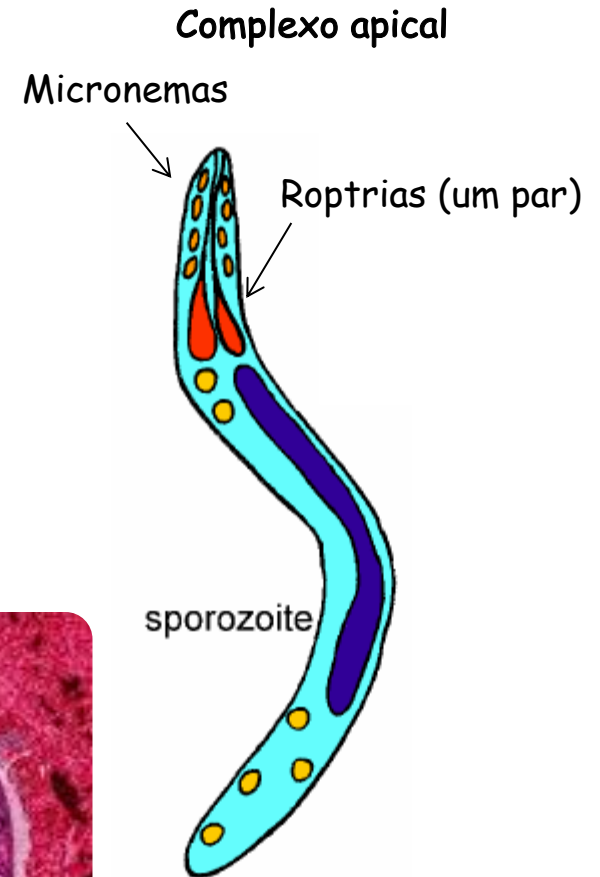
Espécie	Hospedeiro Natural	Localização geográfica
<i>P. falciparum</i>	Homem	Regiões Tropicais
<i>P. vivax</i>	Homem	Regiões Tropicais e Sub-tropicais
<i>P. malariae</i>	Homem/Chimpanzé	Regiões Tropicais e Sub-tropicais
<i>P. ovale</i>	Homem	Trópicos da África e Ásia
<i>P. reichenowi</i>	Chimpanzé	África 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 μm de comprimento por 1 μm 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)



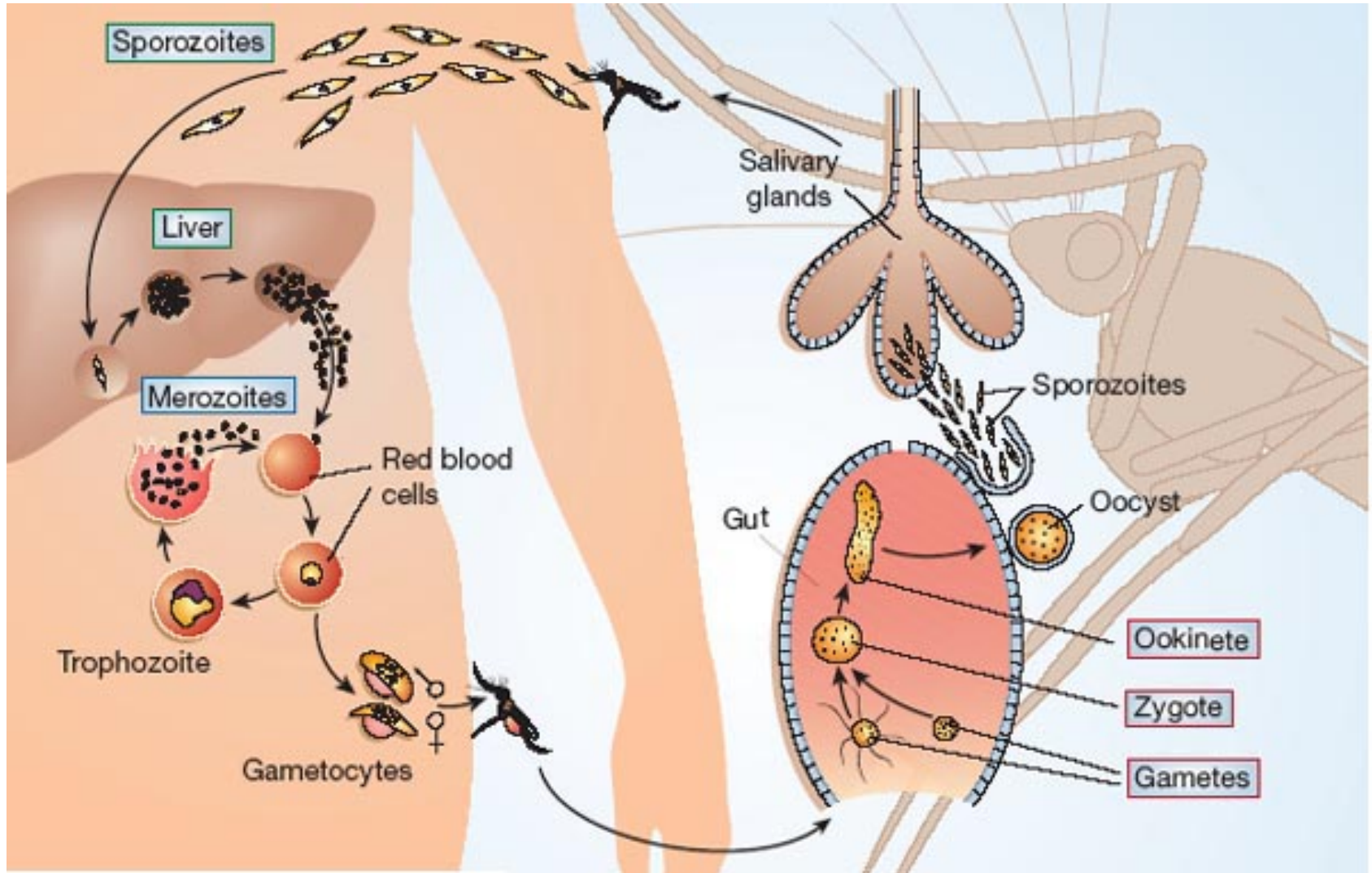
Movie S1
Sporozoite Gliding in the Skin

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

**Invasão de vasos
sanguíneos**

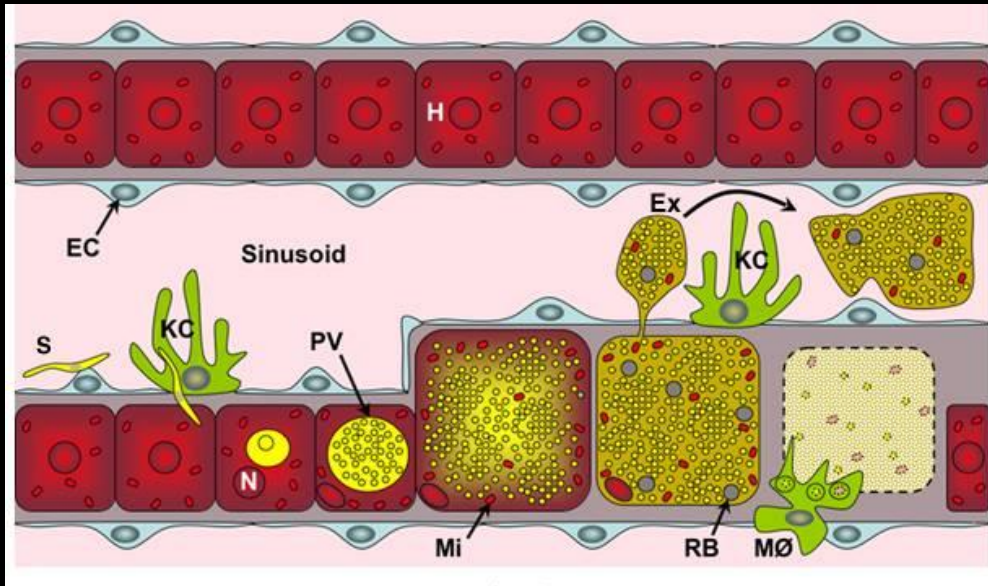
Movie S2
Blood Vessel Invasion

Ciclo de vida do *Plasmodium*



Esporozoítos invadem células de duas maneiras:

- invasão temporária
- invasão definitiva

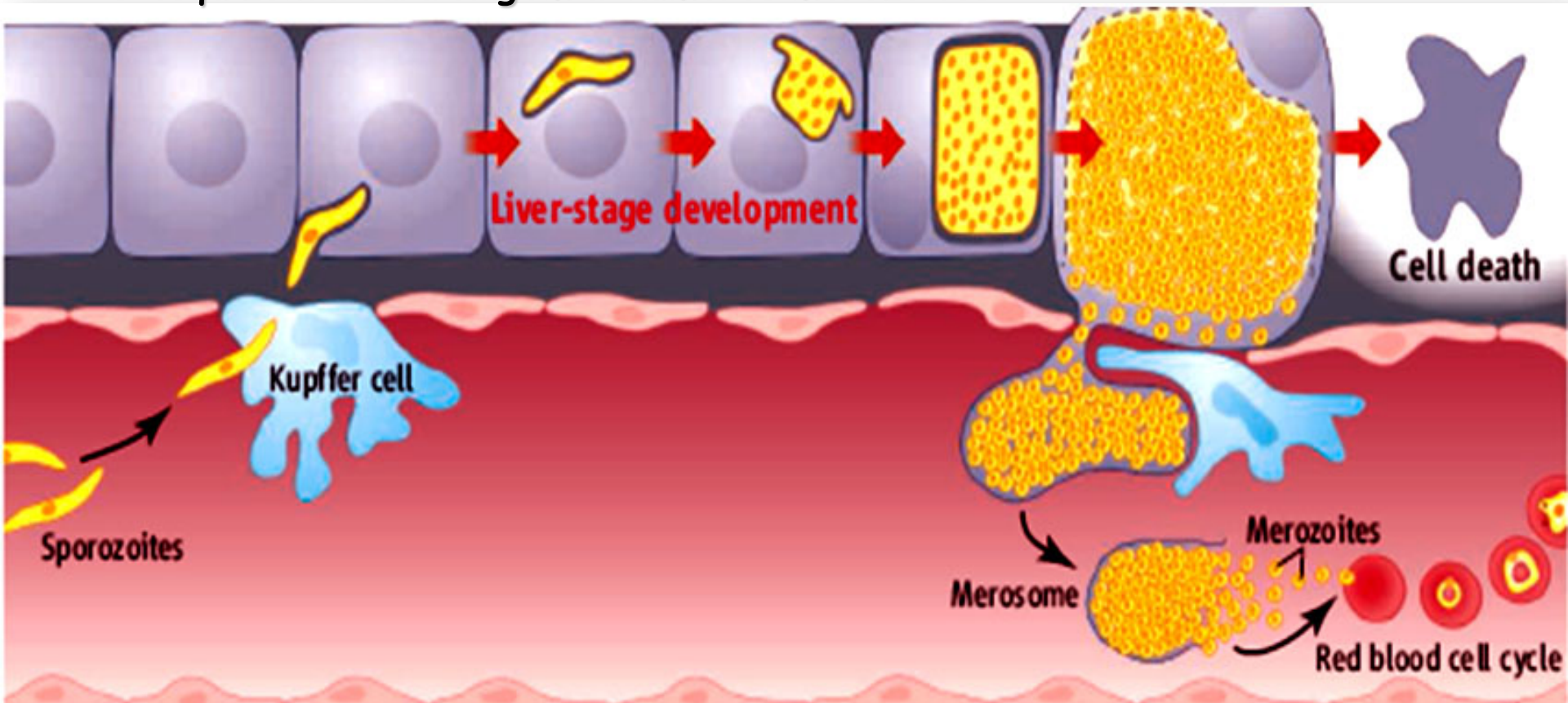


O contato com citossol de células é necessário para capacitar os esporozoítos à invasão definitiva da célula hepática



“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)”.

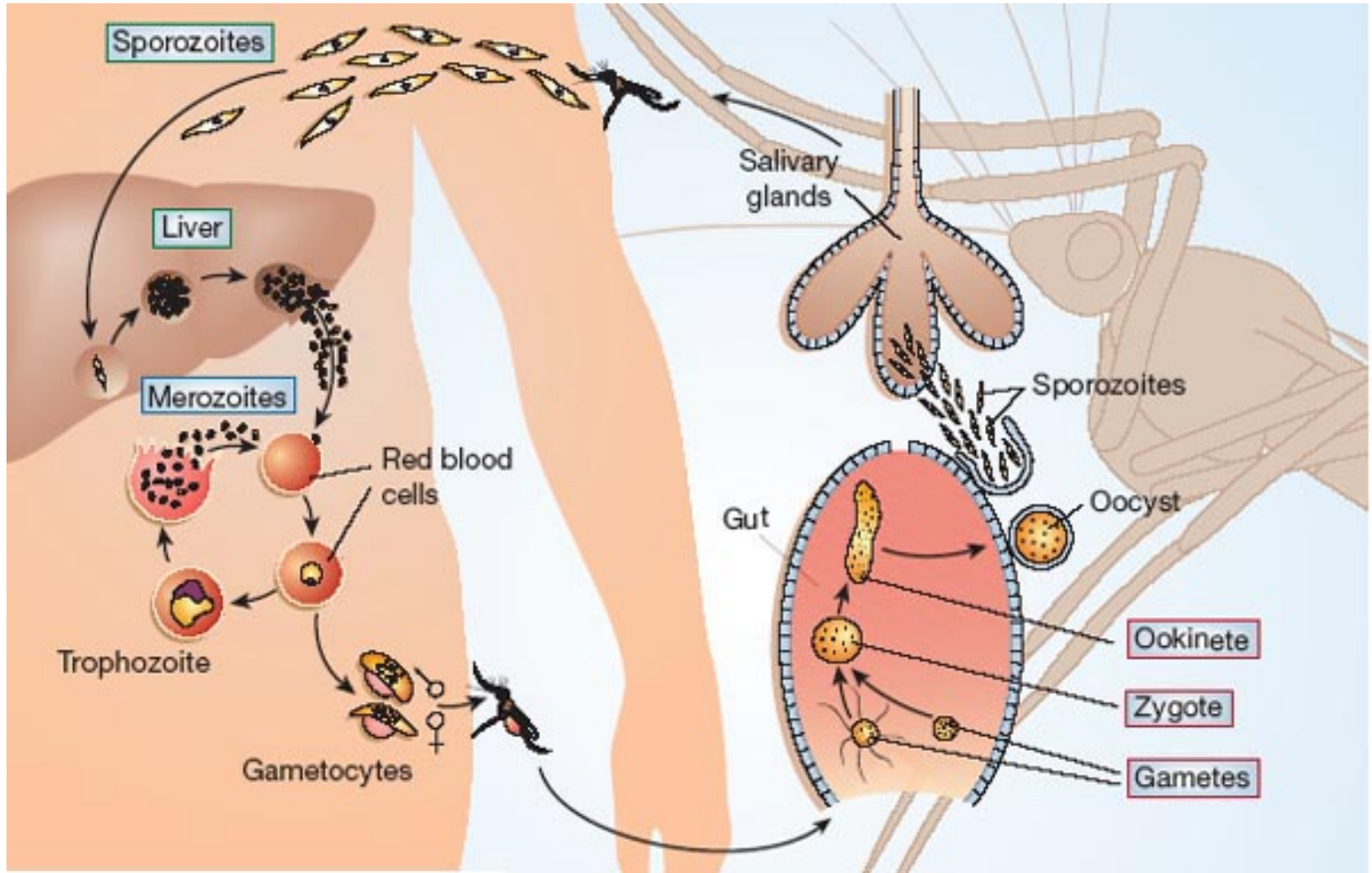
- O esquizonte dará origem a inúmeros merozoítos



Número de merozoítos por esquizonte tecidual

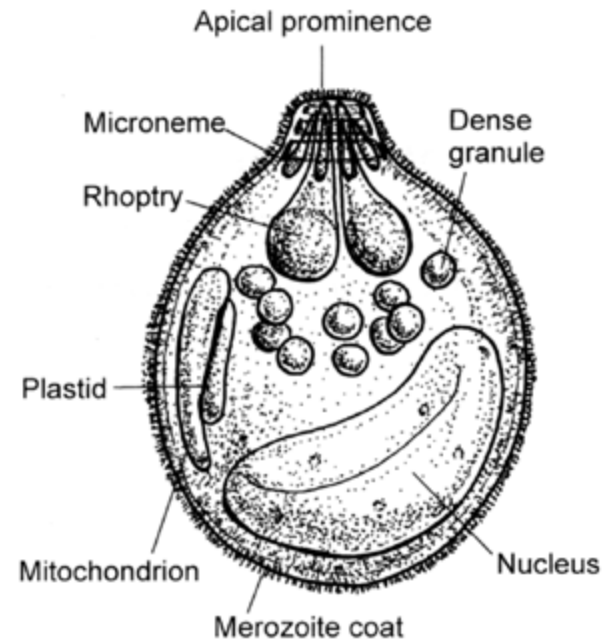
<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
10.000	2.000	40.000	15.000

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

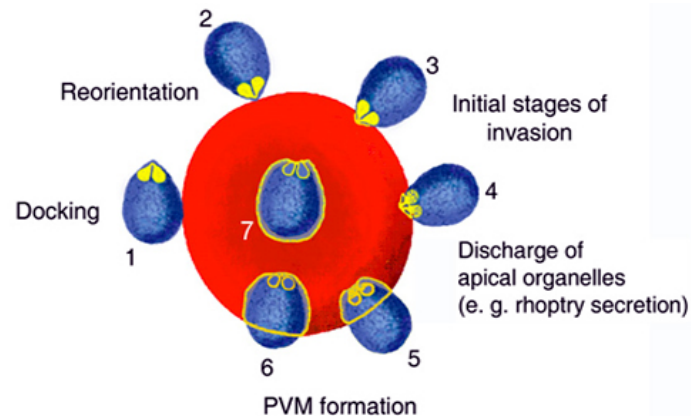
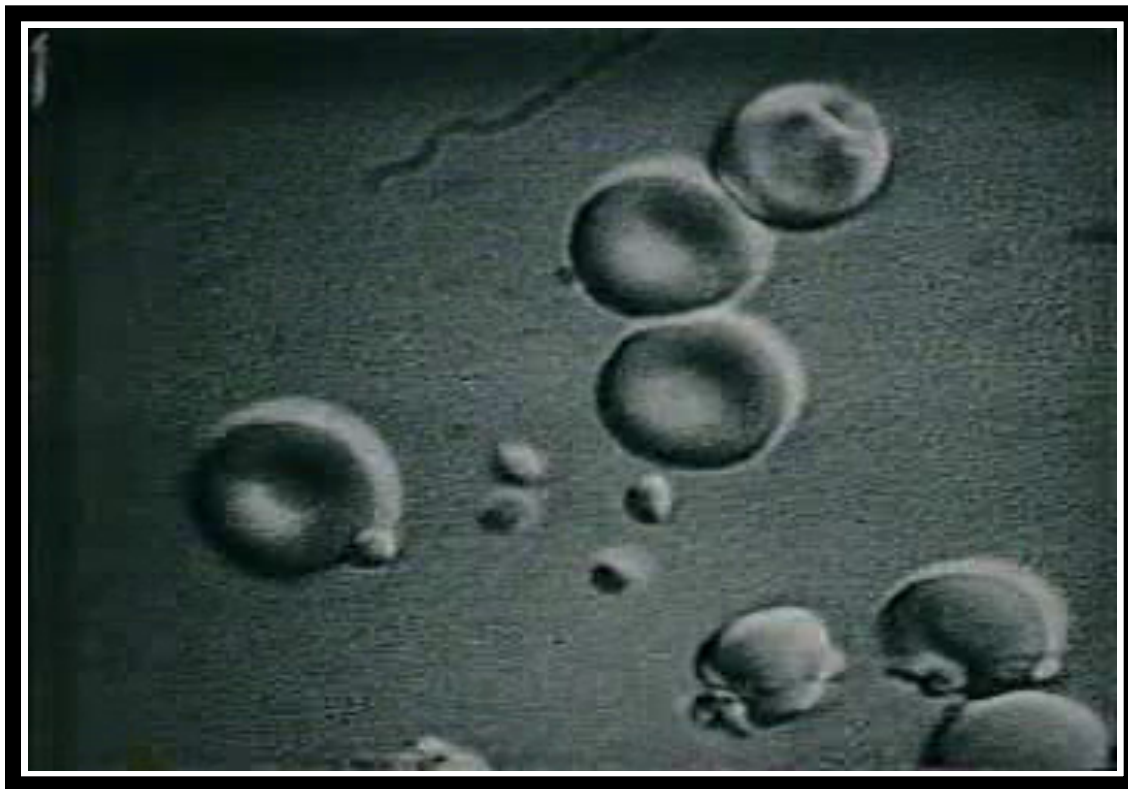
Reticulócitos

- A invasão da hemácia é facilitada pela secreção de enzimas na roptria

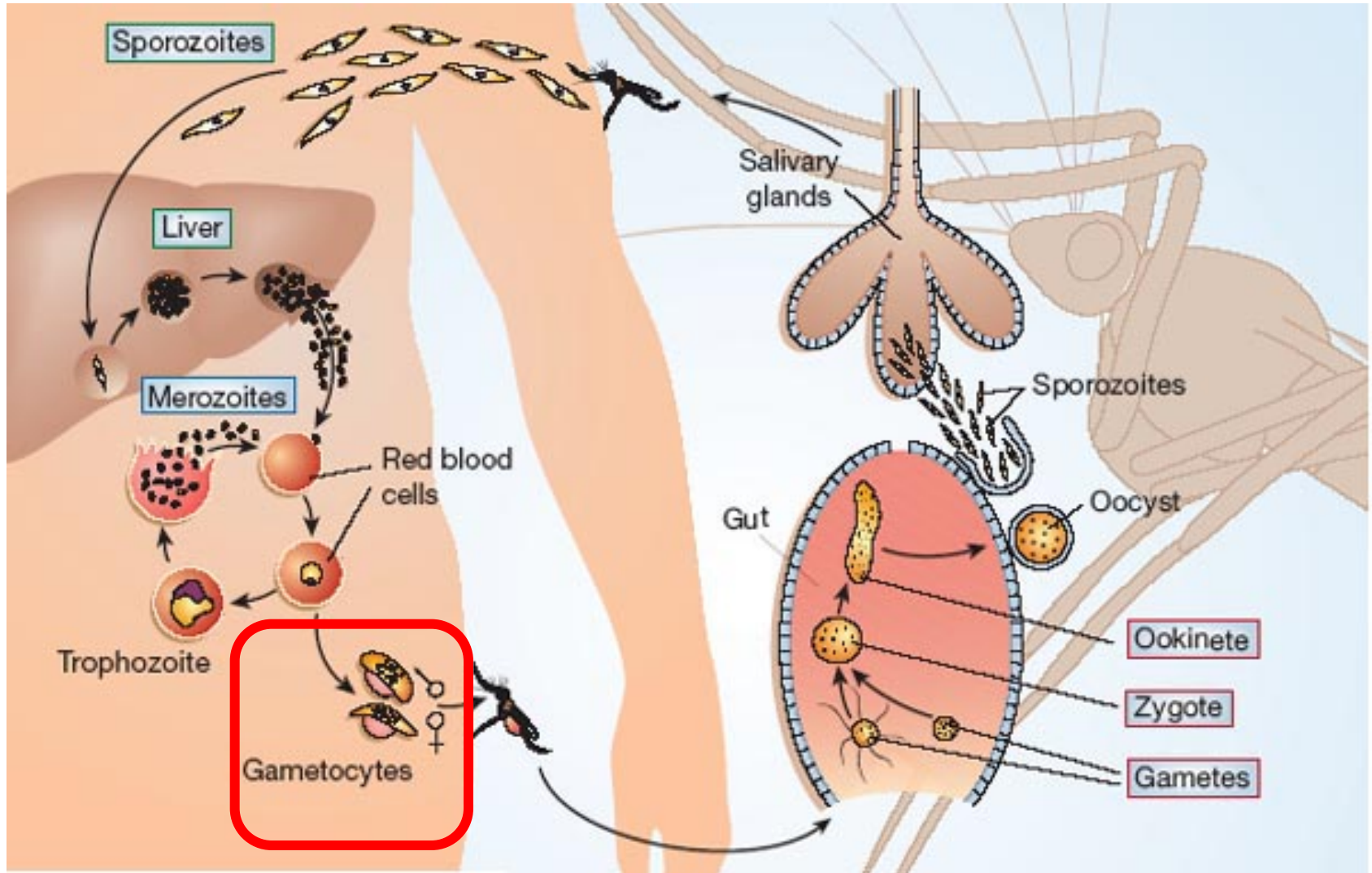
- A interação firme/invasão depende de proteínas da superfície do merozoíta e da hemácia:

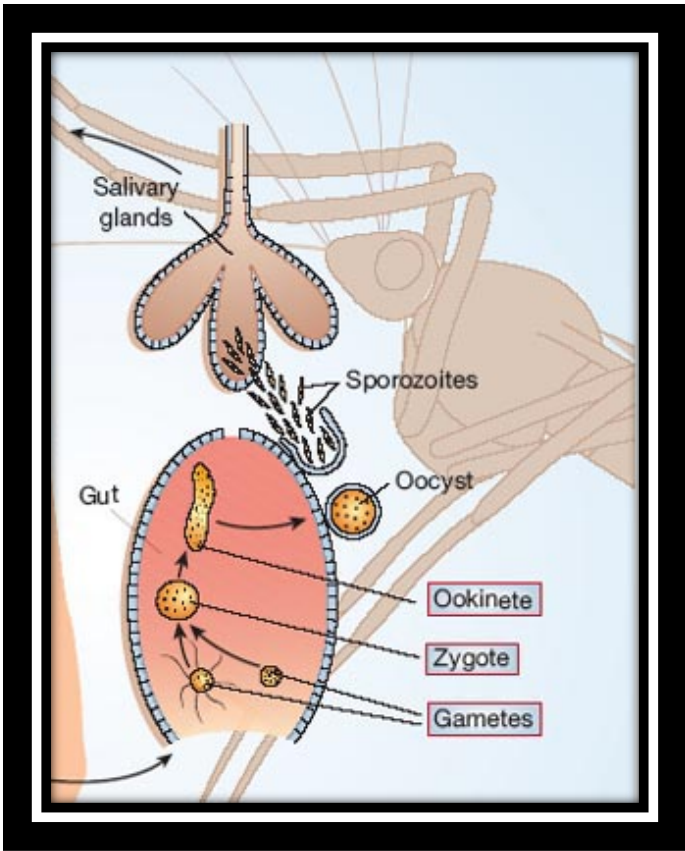
● *P. vivax*: **Duffy binding protein 1 e 2 (parasita) e fator Duffy (RBC)**

● *P. falciparum*: **EBA-175 (parasita) e glicoforinas (RBC)**

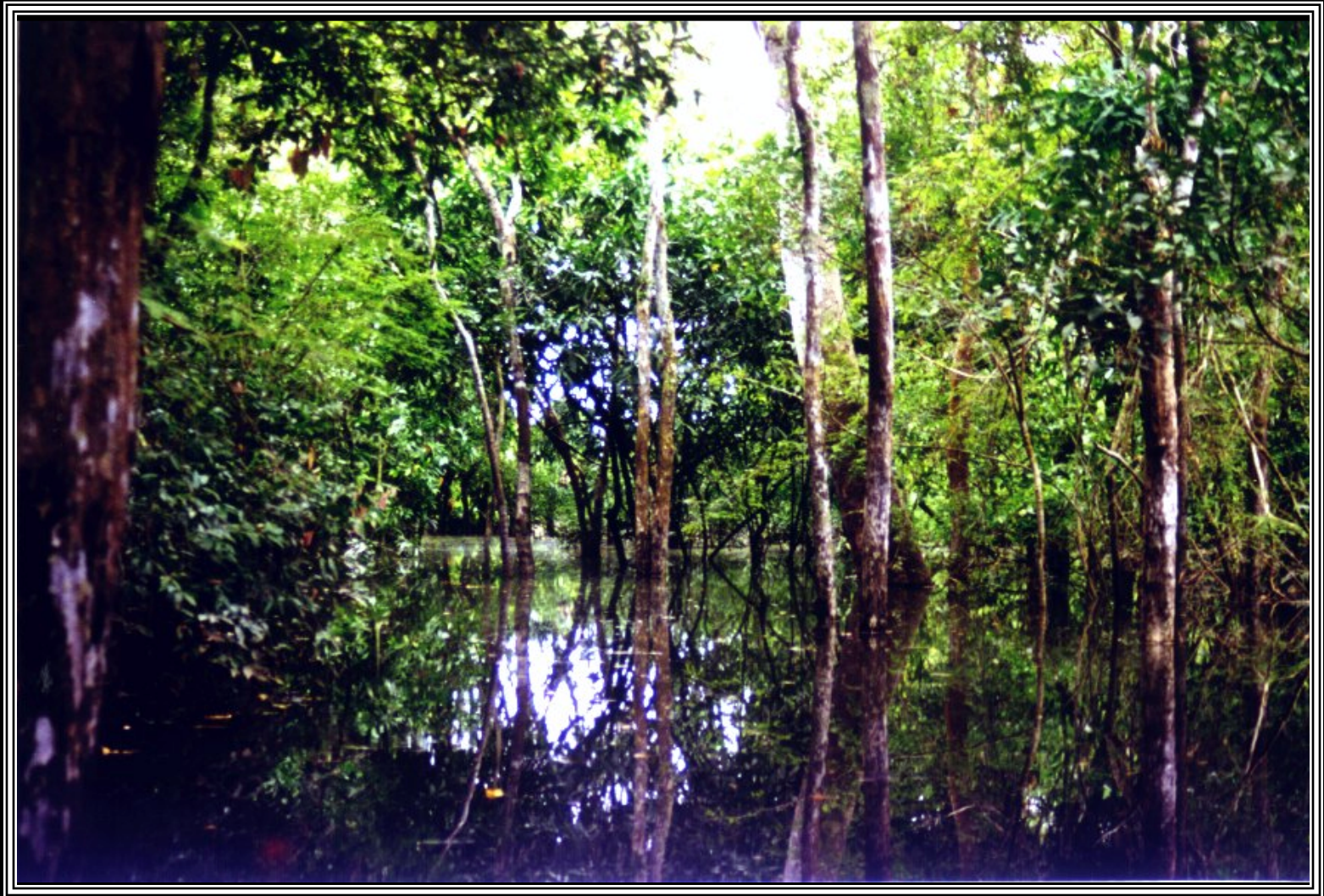


Ciclo de vida do *Plasmodium*





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



Plasmódios e a malária

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

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 ³)	50.000	20.000	50.000-500.000	9.000
Tipo de eritrócito que infecta	Reticulócitos	Eritrócitos maduros	Todas as idades	Reticulócitos

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

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

Plasmódios e a malária

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

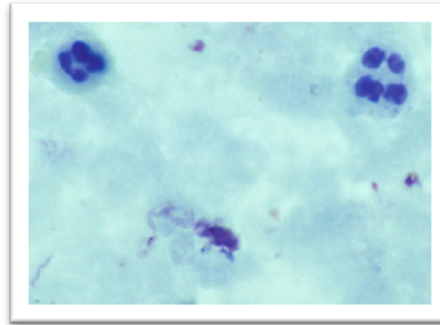
Diagnóstico

-> **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)

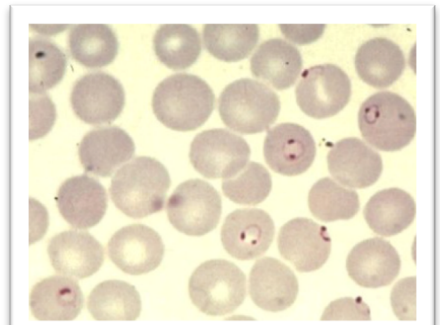
Diagnóstico

Gota espessa



✓ Alta sensibilidade

Esfregaço Fino



✓ Alta especificidade

Diagnóstico

Número de parasitos contados / campo	Parasitemia semiquantitativa (cruzes)	Parasitemia quantitativa (por mm ³)
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.

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, Doxíciclina, Artemisinina e derivados

Estágios hepáticos: Primaquina, Proguanil, Tetraciclina

Gametócitos: Primaquina, Cloroquina, Amodiaquina

Terapia de *P. vivax*: Cloroquina + Primaquina

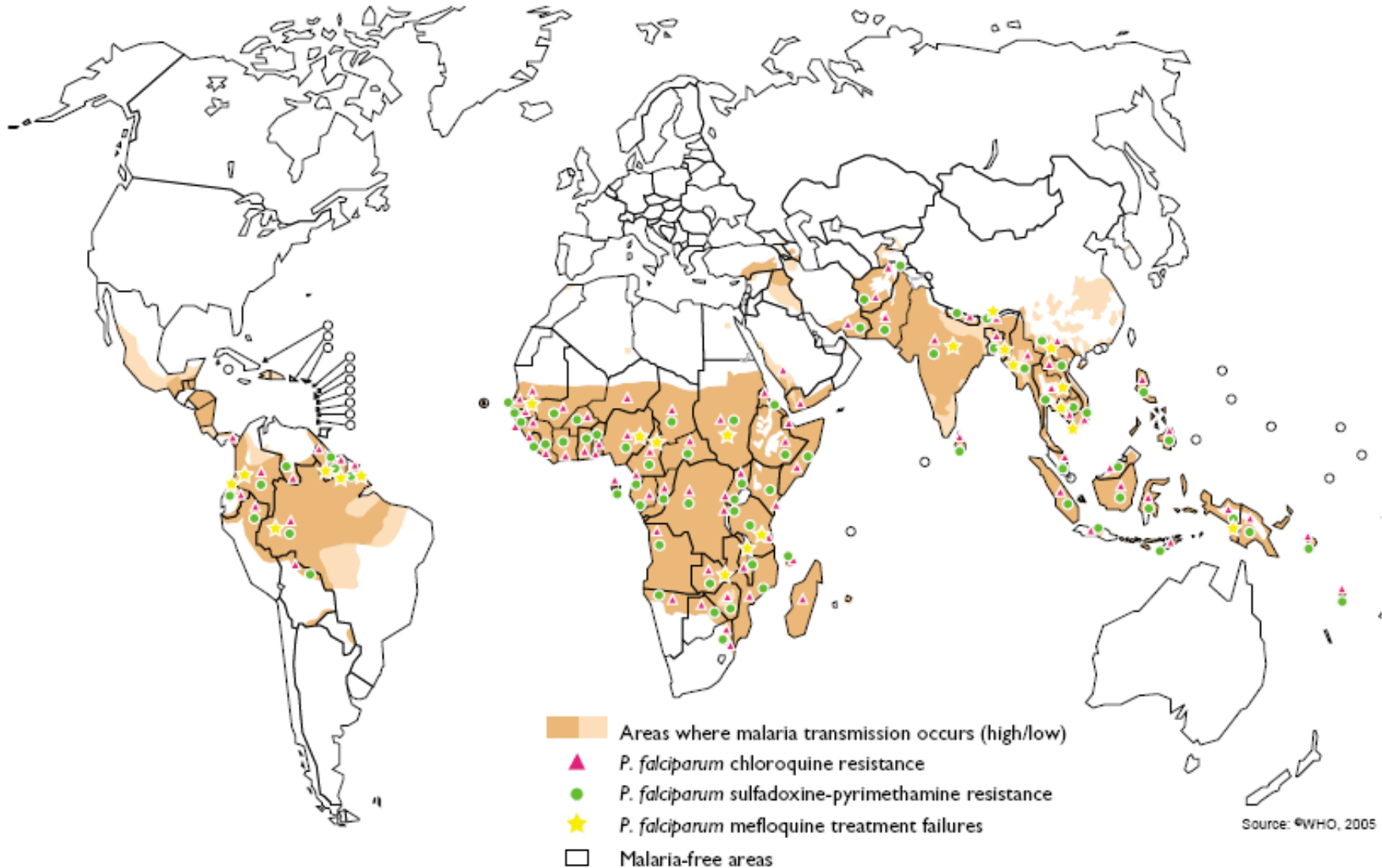
Terapia de *P. falciparum*: Quinina + Tetraciclina ou

Artemisinina + Amodiaquina

Artememisinina + Mefloquina

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

Why do we need novel antimalarials ?

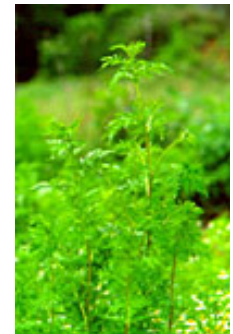


Source: ©WHO, 2005

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

CARROGRAFICA LTA
TEL. 22 23 66

BANCO MUNDIAL