

# Malária

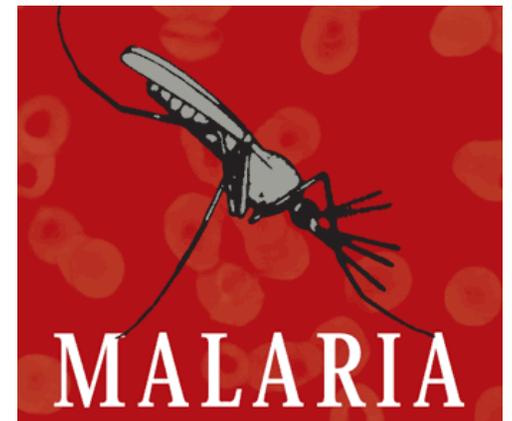
Valdes Roberto Bollela

Divisão de Moléstias Infecciosas

Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

# Introdução

- Malária:
  - Doença infecciosa, não contagiosa
  - Evolução crônica com episódios de agudização
  - Predomina em zonas tropicais e subtropicais
- Transmitida por mosquitos *Anopheles*



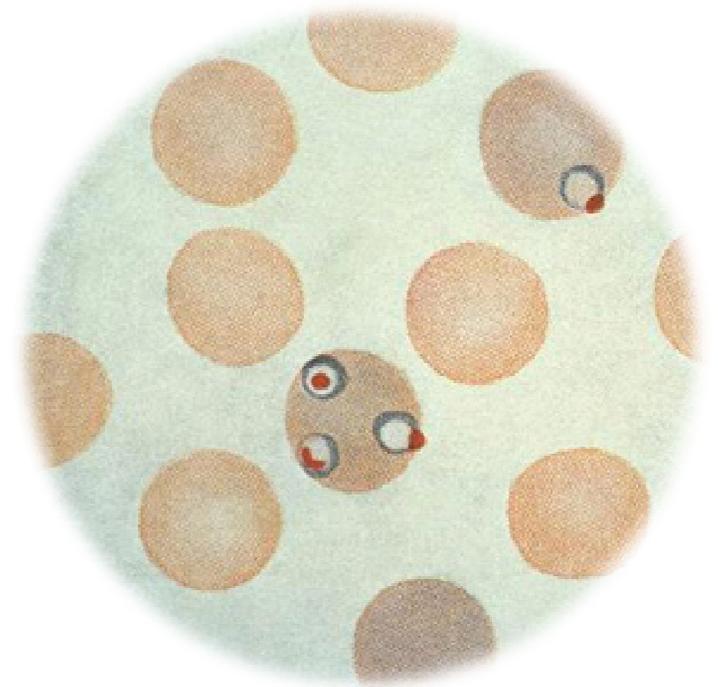
# Introdução

- **Vetor:** mosquito *Anopheles* (fêmeas hematófagas)
- **Hospedeiro:** homem
- **Fonte:** doentes ou portadores assintomáticos

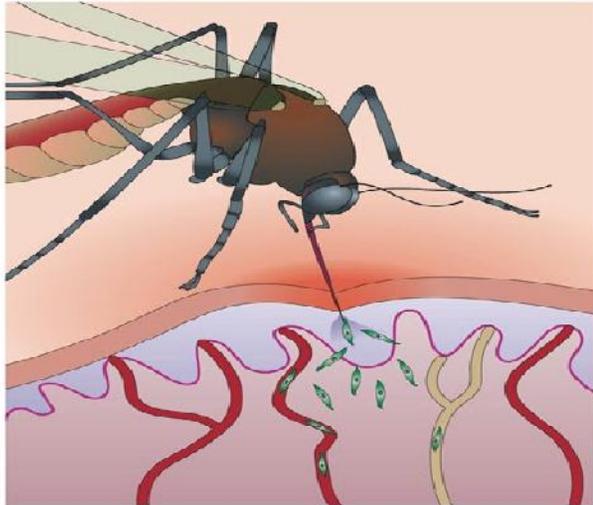


# Etiologia

- Protozoário
- Gênero: *Plasmodium* (>100 espécies)
- Espécies:
  - *P. Falciparum*
  - *P. vivax*
  - *P. Malariae*
  - *P. ovale*

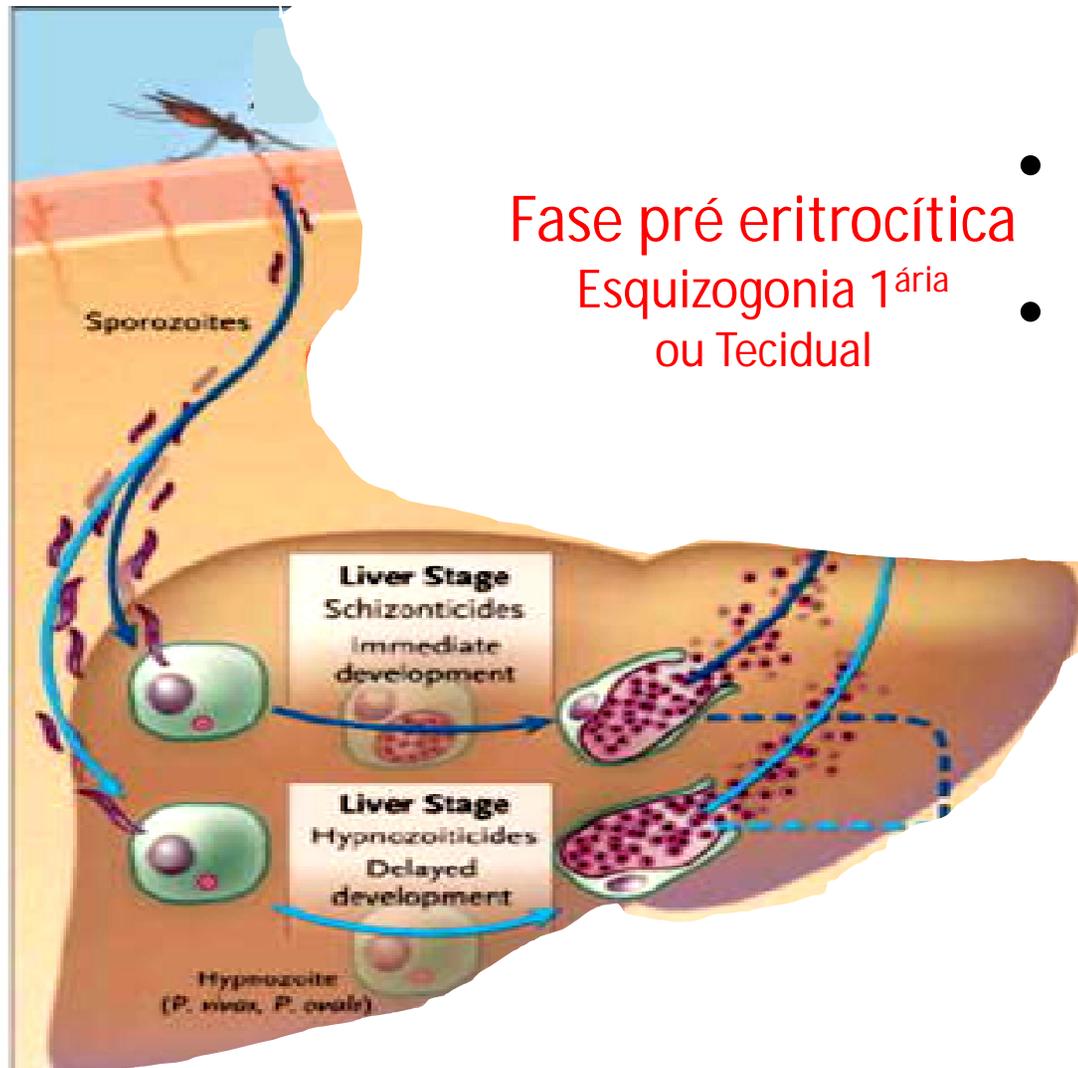


# Ciclo Vital do Plasmodio



Infecção

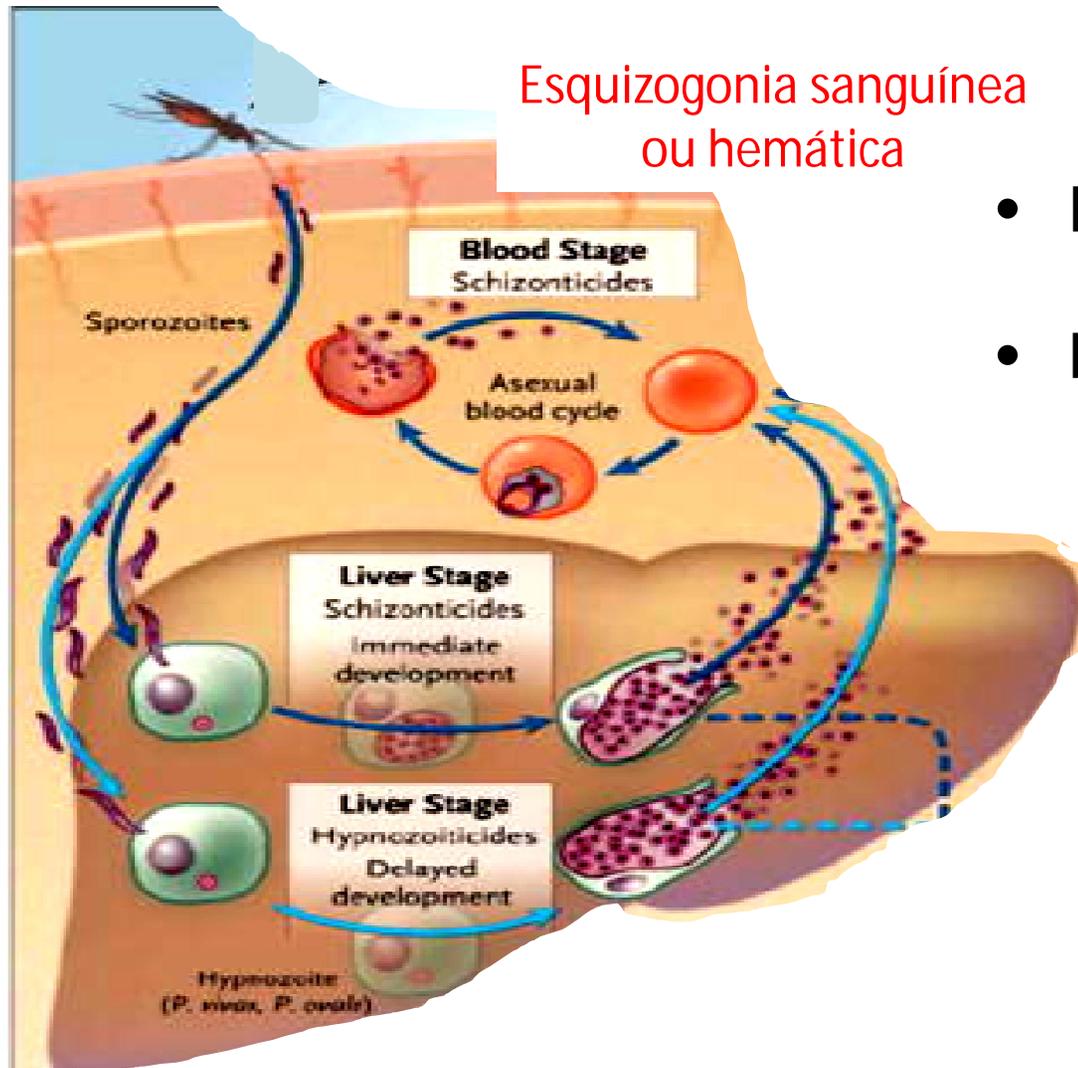
# Ciclo Vital do Plasmodio



Fase pré eritrocítica  
Esquizogonia 1<sup>ª</sup>ria  
ou Tecidual

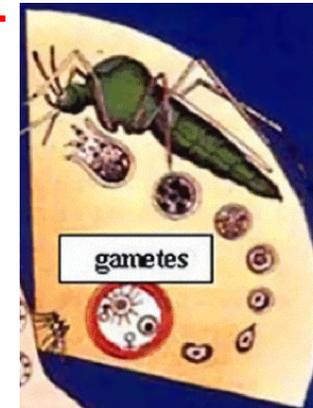
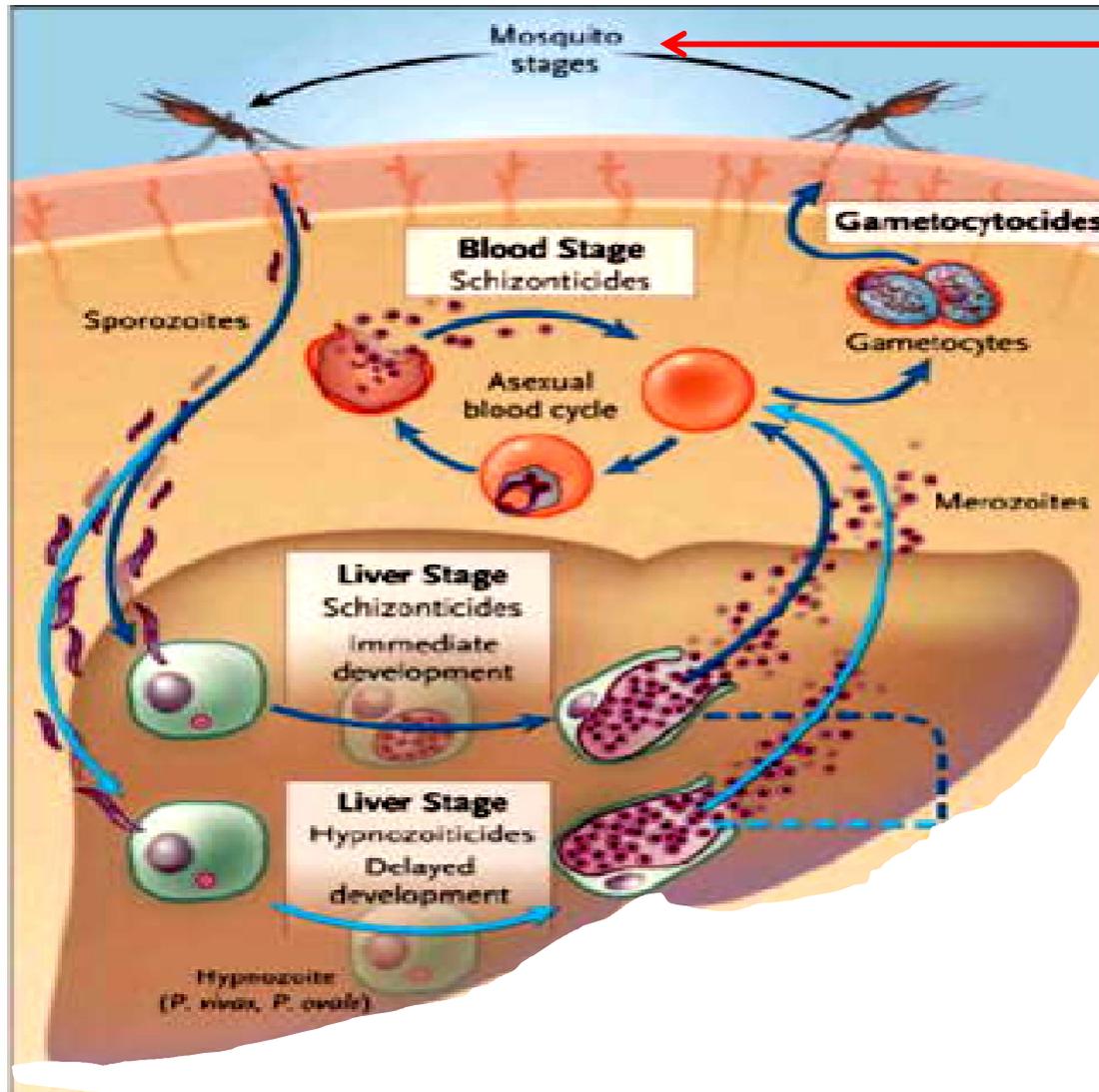
- Esporozoítas
- Estágio hepático
  - 6 a 15 dias
  - Esquizontes teciduais
    - Desenvolvimento Imediato
    - Hipnozoítas
  - Libera merozoítas

# Ciclo Vital do Plasmodio



- Estágio do Sangue
- Fase Assexuada
  - Esquizogonia sanguínea
    - Trofozoítas
    - Esquizonte hemático
  - ÷ em Merozoítas

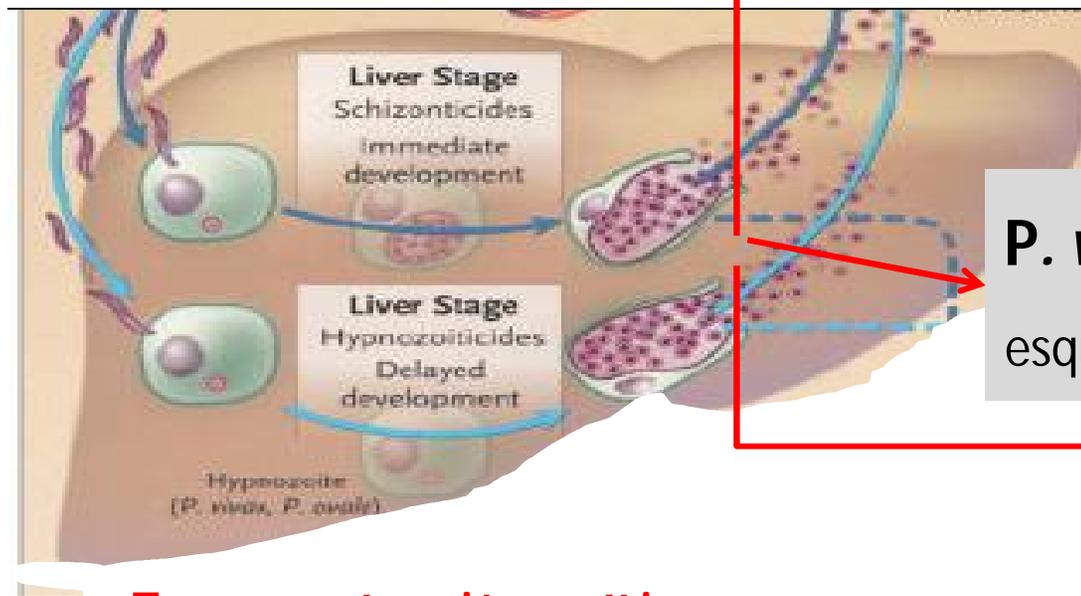
# Ciclo Vital do Plasmodio



- Merozoíta hemático
  - Infecta outras hemácias
  - Diferencia em gametócito
- Ciclo esporogônico no mosquito
  - Sexuado
  - 8 a 15 dias

# Ciclo Vital - Parasitemia

***P. falciparum***: 40.000 merozoítas após esquizogonia tecidual



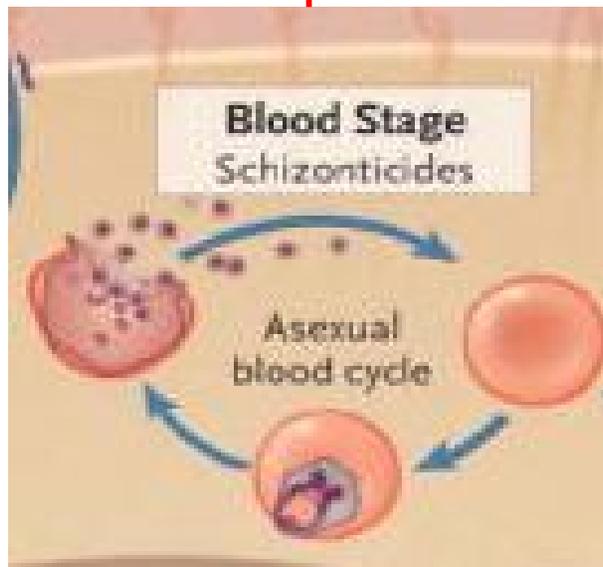
***P. vivax*** : até 10.000 merozoítas após esquizogonia tecidual

Fase pré eritrocítica  
Esquizogonia 1<sup>ária</sup>  
ou Tecidual

***P. malariae***: 15.000 merozoítas após esquizogonia tecidual

# Ciclo Vital - Parasitemia

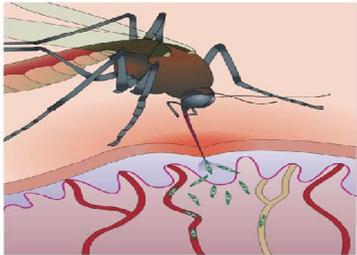
***P. falciparum***: até 1.000.000 parasitas por mm<sup>3</sup> de sangue



***P. vivax*** : 10.000 a 20.0000 parasitas por mm<sup>3</sup> de sangue

Esquizogonia sanguínea  
ou hemática

# Formas Evolutivas

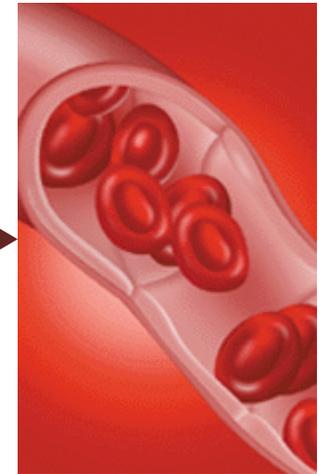


Esporozoítas



Merozoíta Hepático

- Hipnozoítas (*P. vivax* e *ovale*)

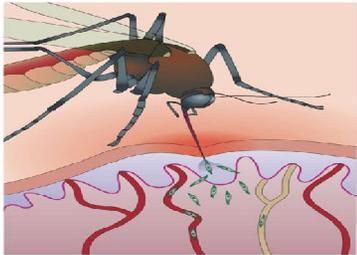


Merozoíta hemático



Gametócitos

# Formas Evolutivas



Esporozoítas

**Esquizogonia  
Tecidual**

a Hepático

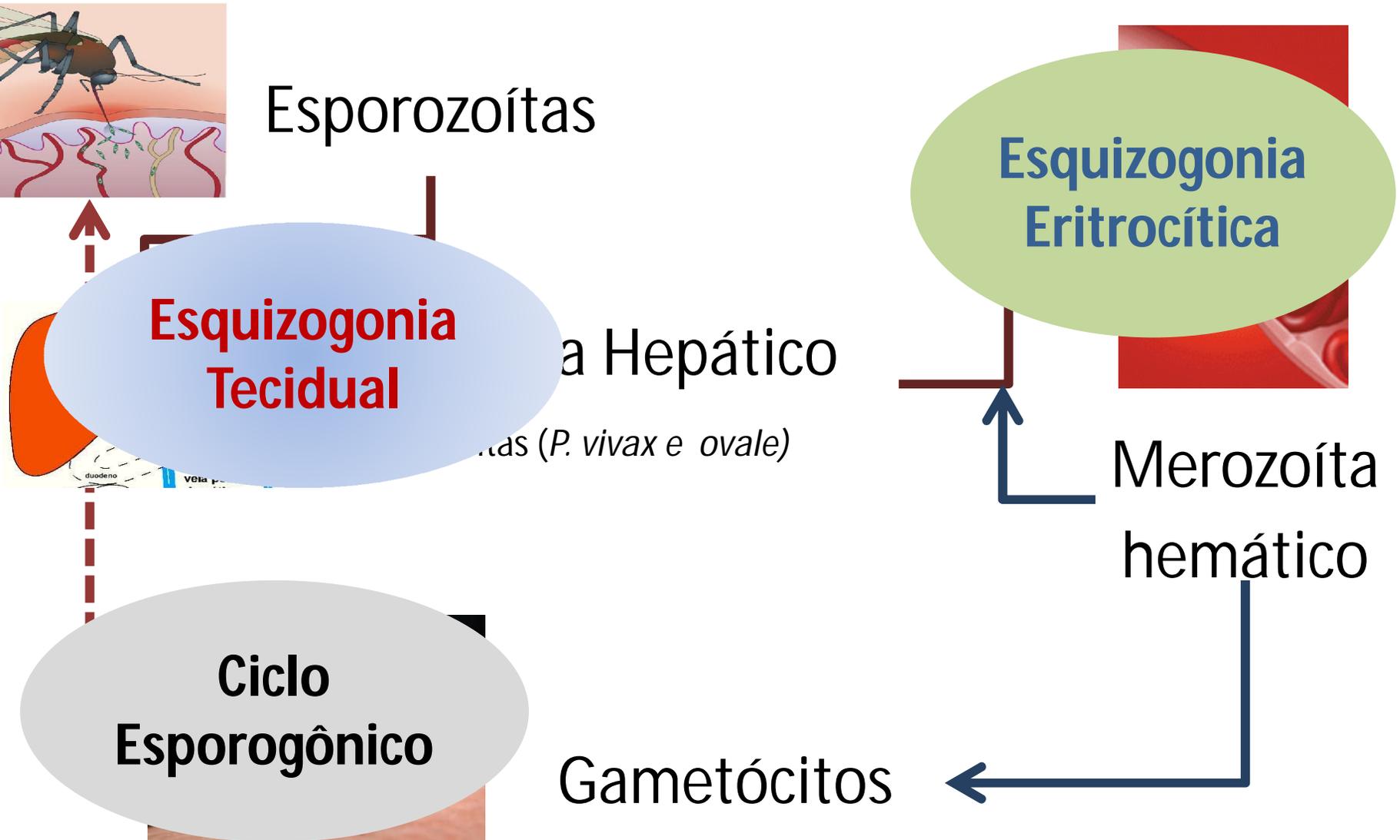
tas (*P. vivax e ovale*)

**Esquizogonia  
Eritrocítica**

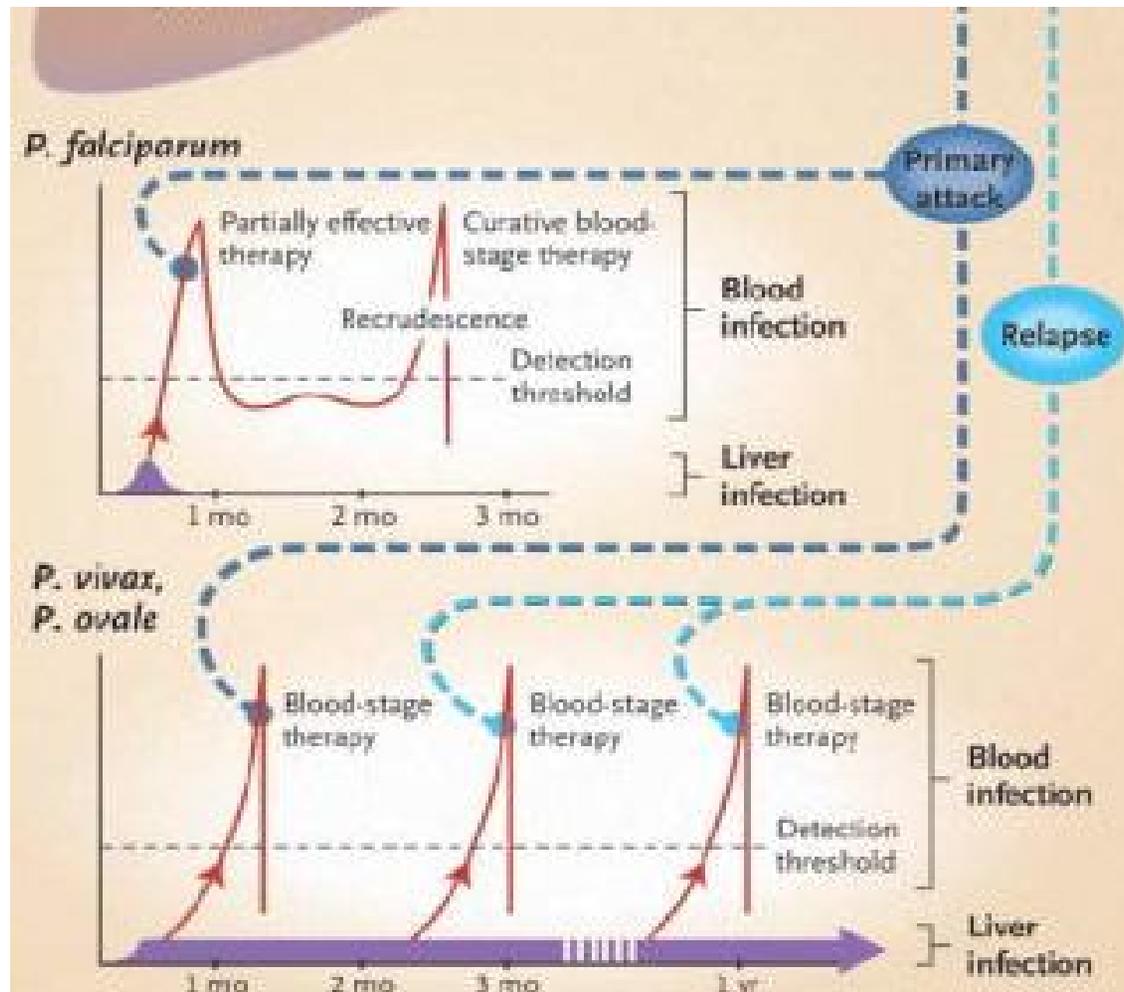
Merozoíta  
hemático

**Ciclo  
Esporogônico**

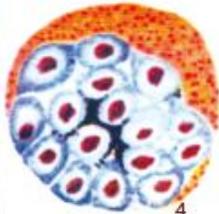
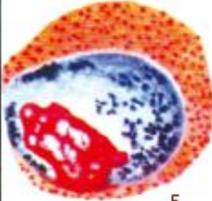
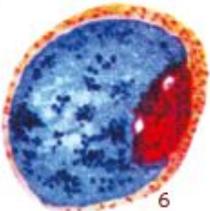
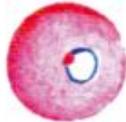
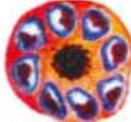
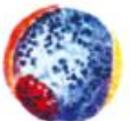
Gametócitos



# Recorrências

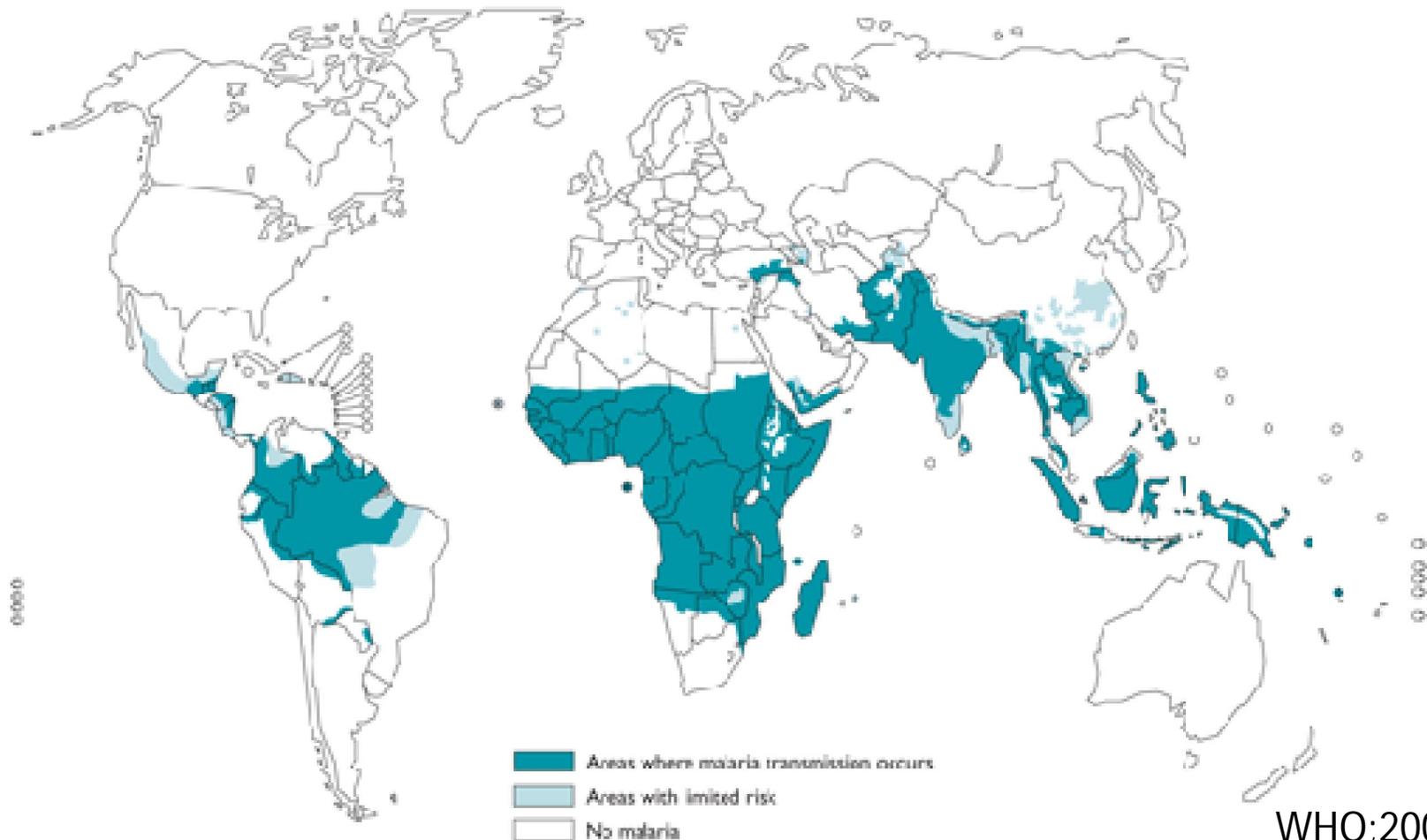


# Aspectos Morfológicos

	Trofozoítos		Esquizontes		Gametócitos	
	Jovens	Maduros	Jovens	Maduros	Macho	Fêmea
<i>P. vivax</i>	 1	 2	 3	 4	 5	 6
<i>P. malariae</i>	 7	 8	 9	 10	 11	 12
<i>P. falciparum</i>	 13	 14	 15	 16	 17	 18

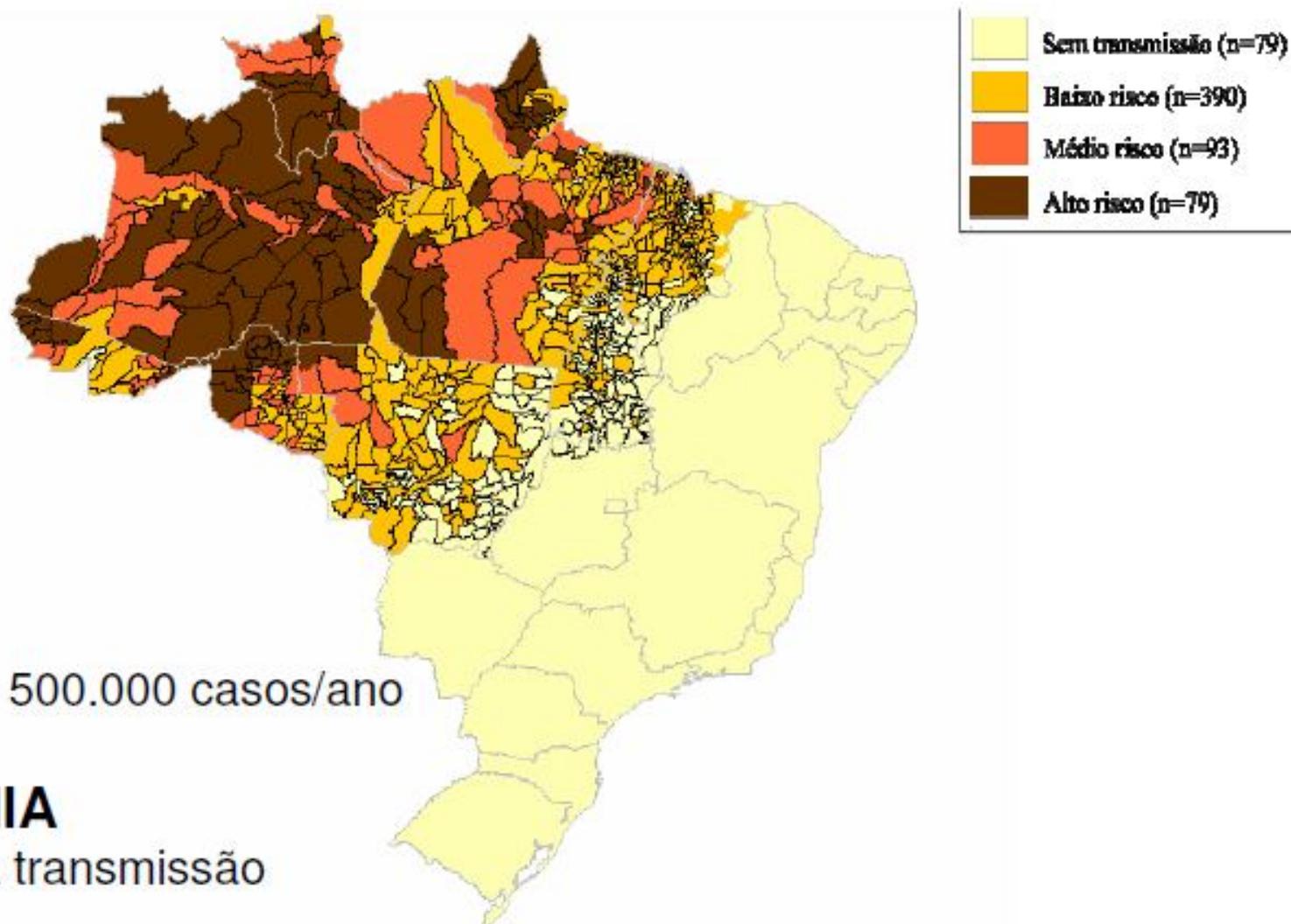
# Epidemiologia

Malaria, 2006



WHO;2007

## Mapa do risco de transmissão (IPA). Brasil, 2007



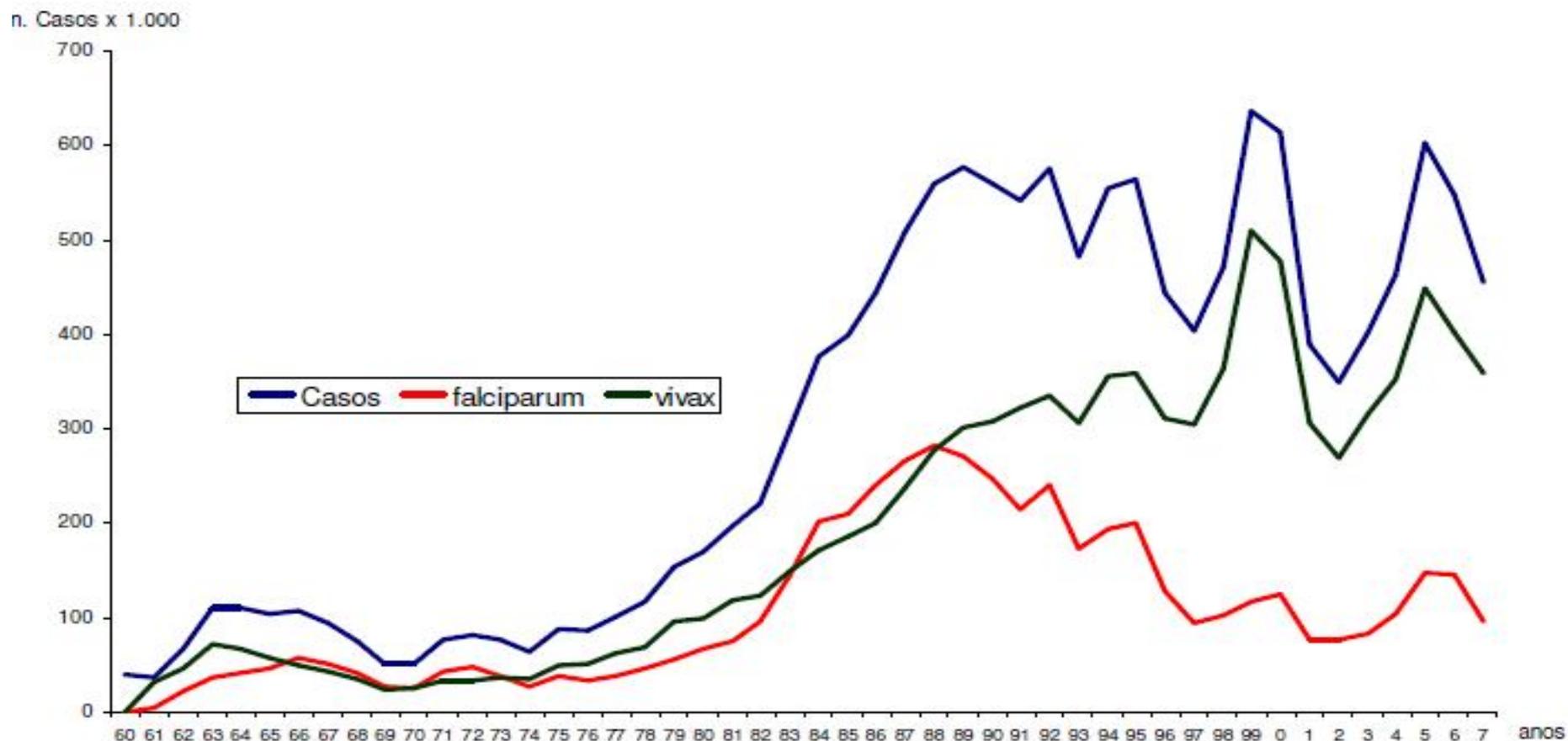
### **BRASIL**

- Média de 500.000 casos/ano

### **AMAZÔNIA**

- 99,9% da transmissão

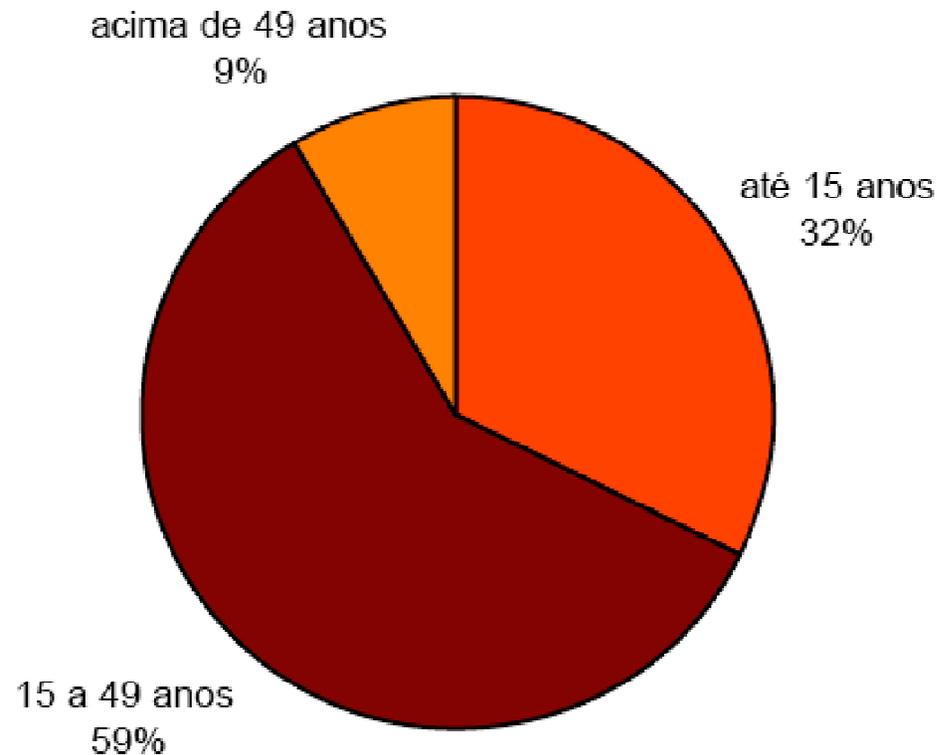
# Evolução Malária Brasil (1960-2007)



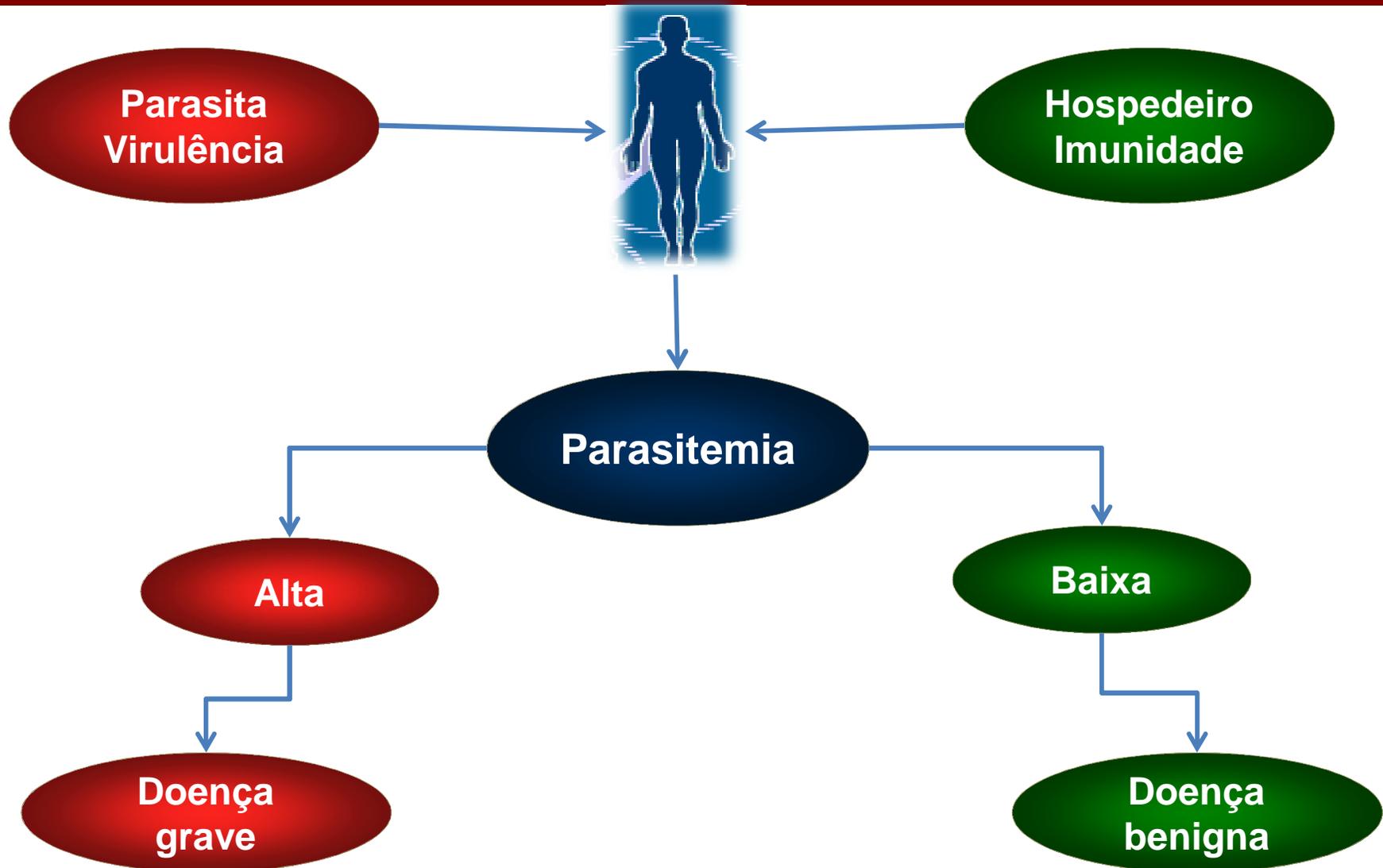
Fonte: SIMAL/SIVEP/CGPNCM/DIGES/SVS/MS – atualizado em 03.04.2008

# Faixa Etária

## Faixa Etária Casos Malária na Amazônia Legal



# Patogênese



# Fisiopatogenia

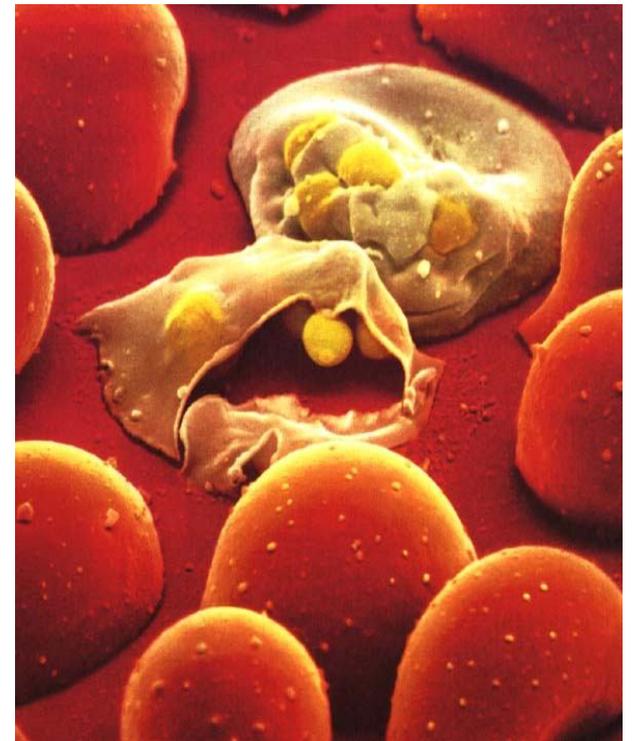
- Imunidade
  - Inata:
    - Pouco efetiva
  - Adaptativa
    - Resposta humoral e celular
      - Específica
      - Temporária → Não protetora
      - Aquisição lenta
  - Pessoas vulneráveis (↓ imunidade – grávidas, cças < 6 meses)

# Fisiopatogenia

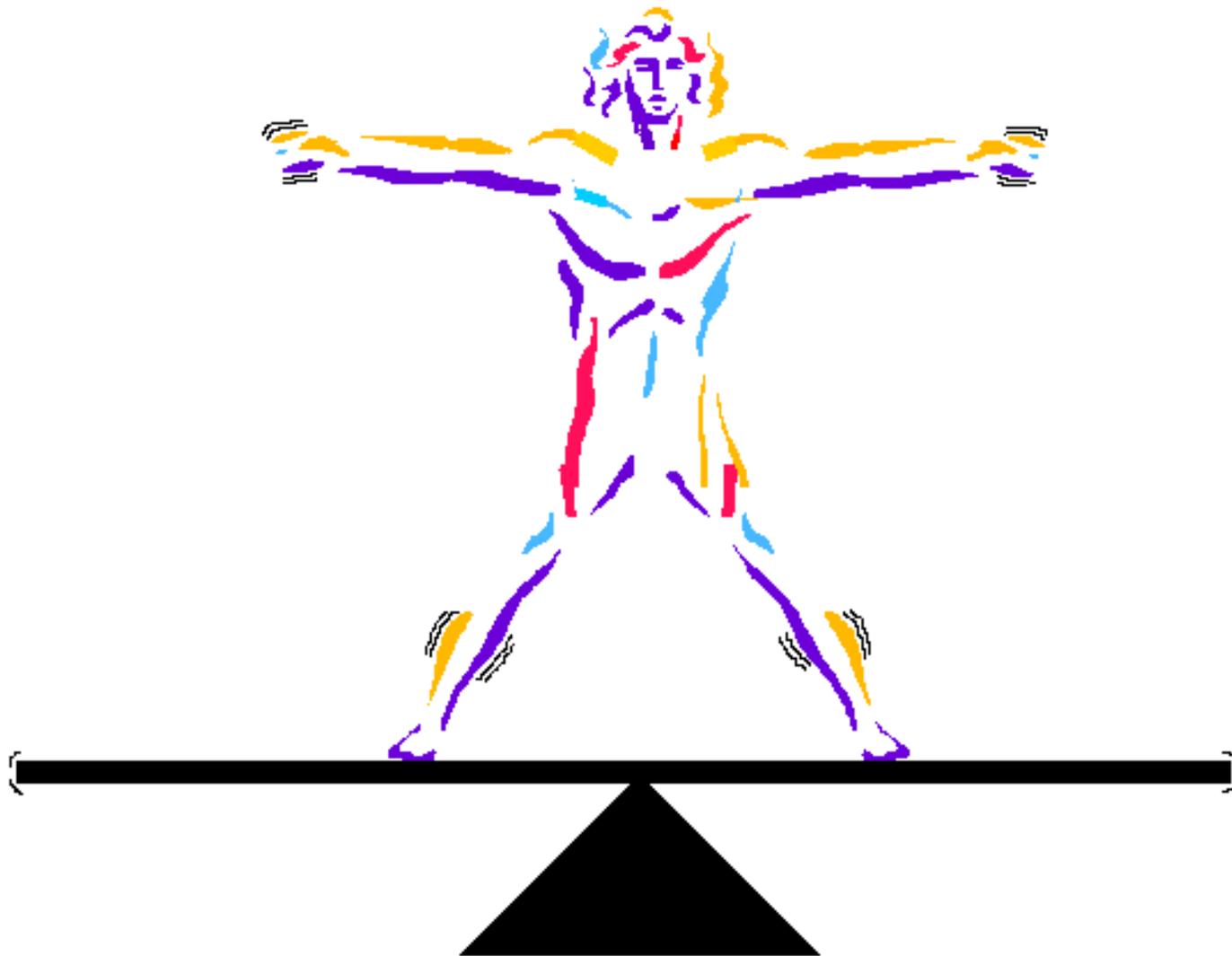
- Virulência parasitária
  - Efeito lítico direto na hemácia
    - *P. vivax* – hemácias jovens
    - *P. malariae* – hemácias maduras
    - *P. falciparum* – qualquer hemácia
      - Alta parasitemia
  - Resposta imune
    - Citocinas

# Fisiopatogenia - Formas Graves

- Áreas endêmicas (*P. falciparum*)
  - Crianças (3m a 5 anos)
  - Grávidas
  - Visitantes
- Parasitemia intensa dos eritrócitos
  - Destruição (anemia)
  - Seqüestro eritrocitário
  - Depósito de imunocomplexos

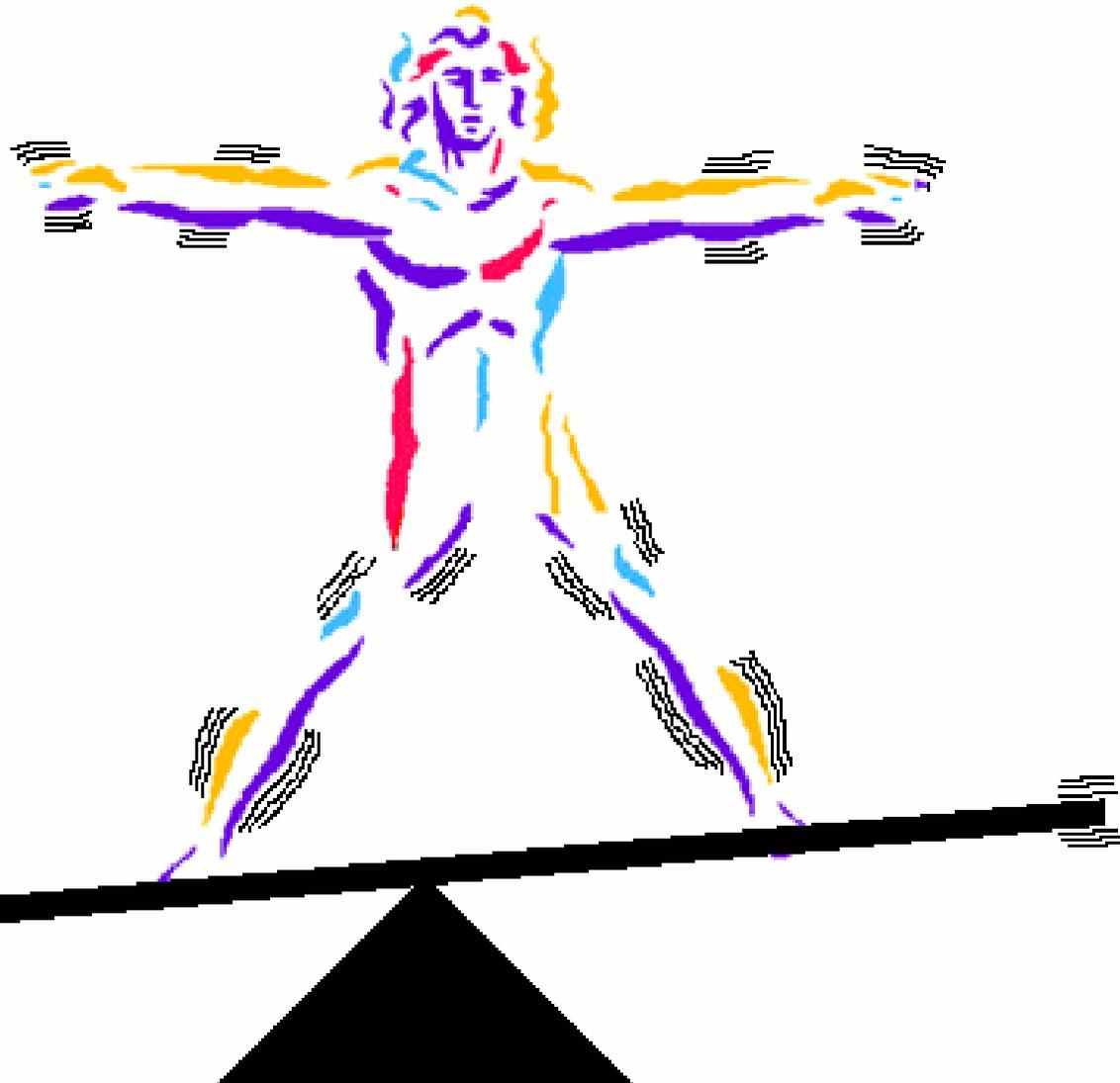


# HOMEOSTASE

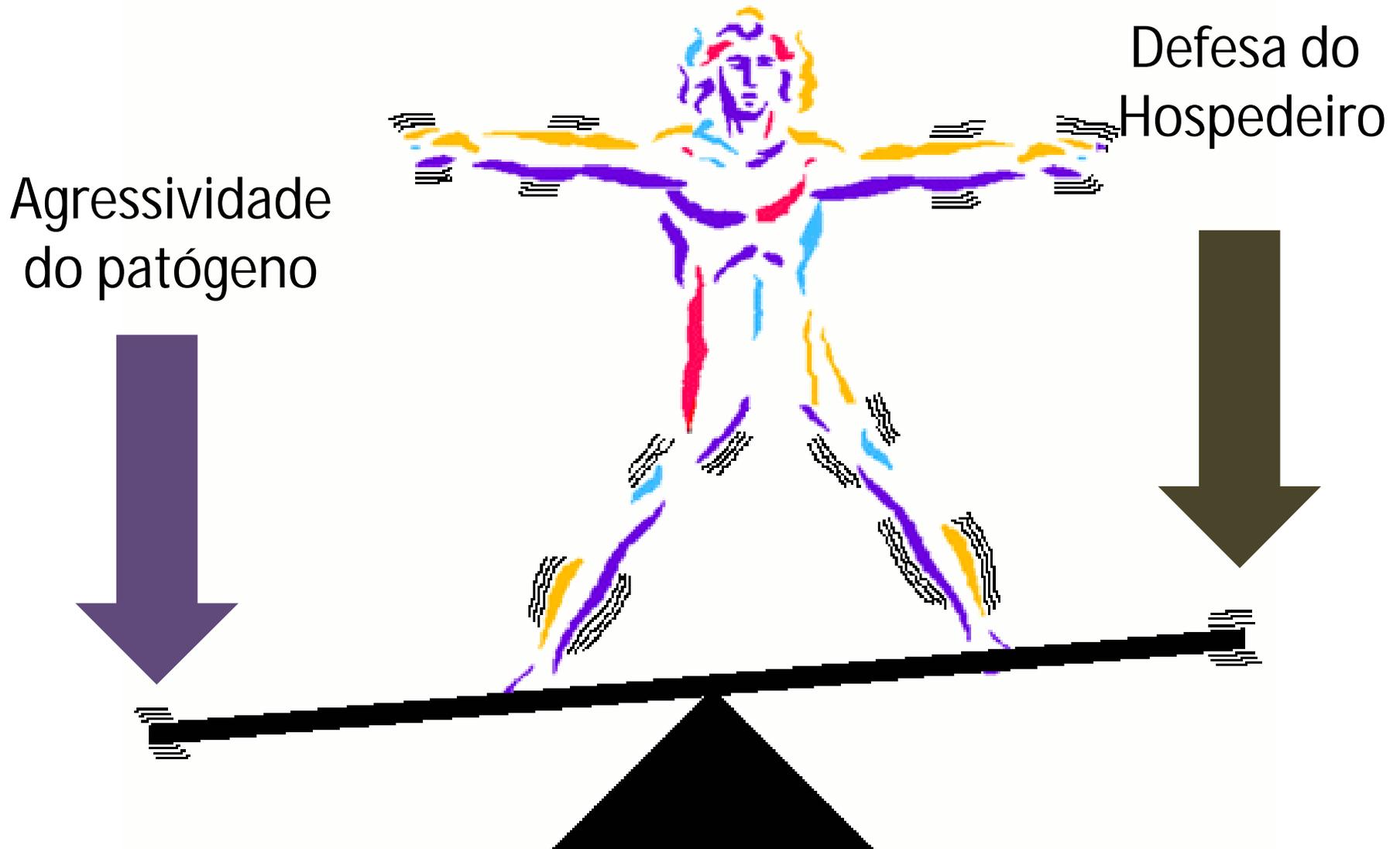


# Interação Parasita Hospedeiro

Agressividade  
do patógeno



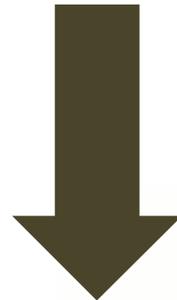
# Interação Parasita Hospedeiro



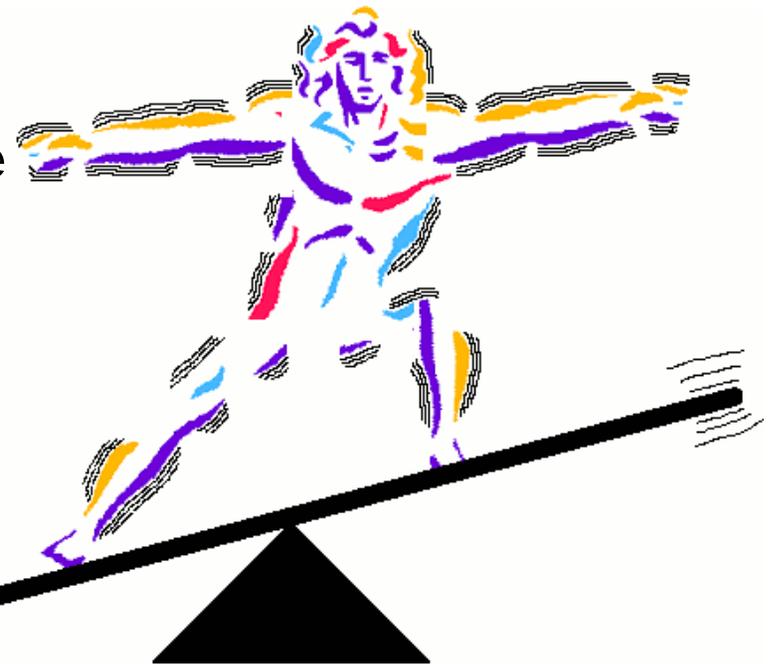
# Infecção → Doença



Defesa do  
Hospedeiro



Agressividade  
do patógeno



# Formas Clínicas

- Febre terça benigna (*P. vivax*)
  - Mais amplamente distribuído no globo
- Febre terçã maligna (*P. falciparum*)
  - Maior morbidade, mortalidade e resistência
- Febre quartã (*P. malariae*)
  - Incidência mais baixa e distribuição restrita



# Quadro clínico Geral

- Sintomas prodrômicos
  - Náuseas, vômitos, astenia, fadiga, anorexia
- Período de infecção
  - Mal estar, cansaço, mialgia
  - Ataque paroxístico (acesso malárico)
  - Remissão

# Quadro clínico geral

- Acesso malárico (ciclos 48-72h)
  - “Estágio frio” → Calafrios intensos (15 min a 1 h)
  - “Estágio quente” → Febre até 41°C (4-8 horas)
  - Diaforese → Sudorese, prostração
- Cefaléia, vômitos, mialgia, dor abdominal
- Palidez, icterícia, hepatoesplenomegalia
- Evolução (remissão ou período toxêmico)

# Terça Benigna (*P. vivax*)

- PI 12-16 dias
- Não ataca células maduras – (↓ parasitemia 10.000-20.000/mm)
- 2 gerações amadurecem juntas-ciclo diário de febre.  
Após 1 sobressai e há febre 48h
- Mialgias, cefaléia, palidez, icterícia leve,  
hepatoesplenomegalia, calafrios violentos e curtos,  
febre rápida elevação (4-8h) e sudorese profusa

# Terça Benigna (*P. vivax*)

- Se não tratar pode durar até 3 meses
- Formas latentes podem causar doença até 4 anos
- Complicações
  - Ruptura de baço
  - Plaquetopenia
  - Insuficiência renal aguda
  - Anemia severa
- Recidiva : quadro semelhante, porém mais anemia e hepatoesplenomegalia

# Terça Maligna (*P. falciparum*)

- PI 8-12 dias
- Graves por elevada parasitemia (até 1 milhão/mm<sup>3</sup>)
- Invade qualquer hemácea
- Rompimento hemácea
- Alteração física das hemáceas
  - Aglutina nos capilares → trombose → isquemia

# Terça Maligna (*P. falciparum*)

- Malária cerebral
  - Início gradual ou súbito
  - Cefaléia, confusão, torpor e coma
  - LCR: ↑células e ↑ proteína
  - Mortalidade: 20 a 50% dos casos
- Insuficiência renal
  - Hipovolemia, vasoconstrição, hemoglobinúria, imunocomplexos
  - Oligúria e azotemia

# Terça Maligna (*P. falciparum*)

- Forma intestinal
  - Diarréia profusa, às vezes sanguinolenta
- Malária pulmonar
  - Edema pulmonar (tosse e hipoxemia)
  - Alta mortalidade (> 80%)
- Hepatite malárica
- CIVD
- Hipoglicemia, infecções bacterianas

# Febre Quartã (*P. malariae*)

- *P. malariae* (Febre quartã)
  - Incubação: 30 a 40 dias
  - Febre intermitente (72 horas)
  - Esplenomegalia
  - Parasitemia: 20.000 p/mm<sup>3</sup>
  - Sd. Nefrótica (em crianças)

# Desafios

- Malária na criança
- Malária na gravidez – aborto, morte neonatal, parto prematuro – transmissão no parto
- Malária crônica – *vivax, malarie* – tratamento inadequado – febre, astenia, hepatoesplenomegalia
- Malária mista
- Malária e HIV

# Diagnóstico

- Exames diretos
  - Gota espessa
  - Métodos de Giemsa ou Walker
    - Identificação da espécie
    - Quantificação da parasitemia
- Esfregaço (Giemsa ou Wright)
  - Menor sensibilidade
  - Melhor para identificação

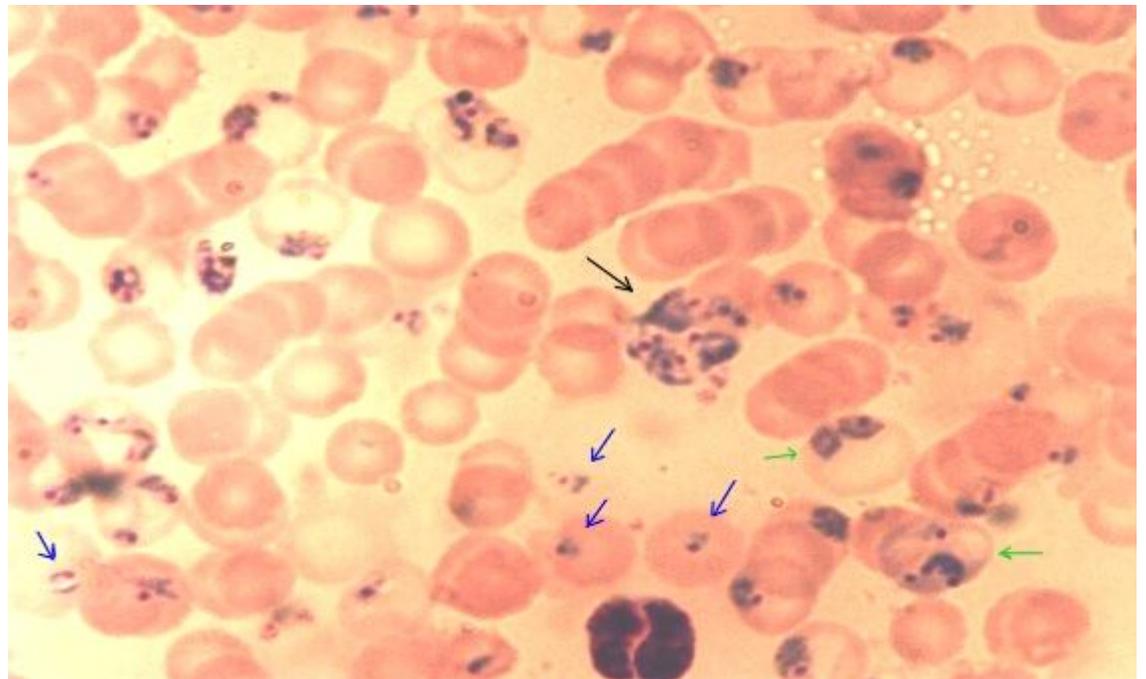


# Gota Espessa



**Coleta:** Punção digital

**Coloração:** Método de Walker ou Giemsa



# Gota Espessa

- Detecta acima de 100 parasitas/ mm<sup>3</sup> de sangue
- Capaz de diferenciar espécies
- Análise semiquantitativa (densidade)

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

# Diagnóstico

- Sorologia
  - Estudos de campo
- Detecção direta (antígenos)
  - Imunofluorescência
  - Captura de antígenos
- Teste rápido (imunocromatográfico)
- Detecção DNA (sondas ou PCR)

# Exames Complementares

- Hemograma:
  - Anemia, leucopenia, plaquetopenia
- Bilirrubinas
  - Discreta normalmente
- Transaminases
  - Geralmente  $< 200$  UI
- Coagulação
  - Alargamento TP
- Função renal





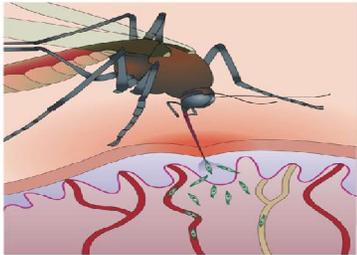
# Tratamento

- Objetivos:
  - Abolir ciclo reprodutivo sanguíneo do parasita
    - Remissão da doença clínica
    - Evitar complicações
  - Erradicar as formas latentes do ciclo tecidual
    - Evitar recorrências tardias
  - Eliminar os gametócitos
    - Interrupção da transmissão em áreas endêmicas

# Tratamento

- Estratégia:
  - Usar medicamentos que atuam em diferentes fases do ciclo evolutivo do parasita
  - Associar drogas se necessário

# Ciclos Evolutivos

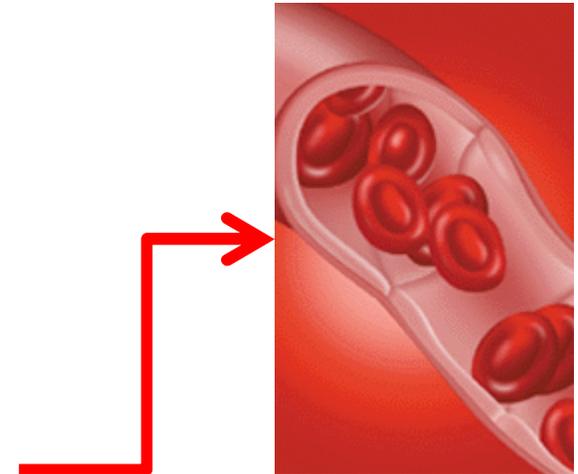


Esporozoítas



Merozoíta Hepático

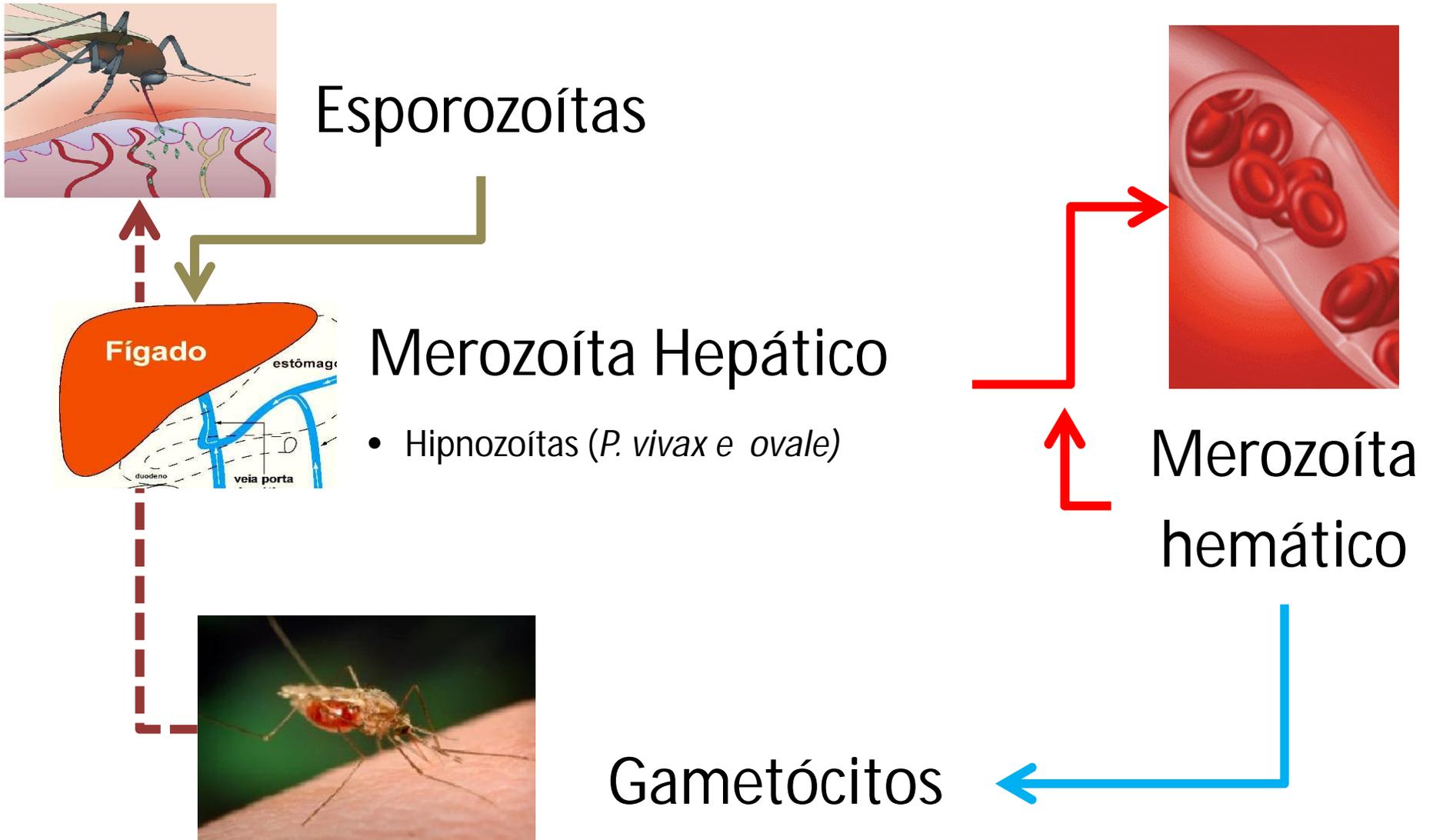
- Hipnozoítas (*P. vivax* e *ovale*)



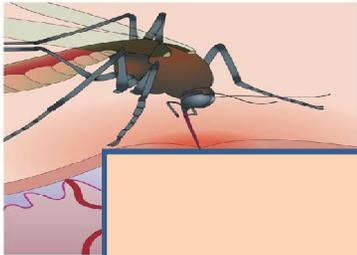
Merozoíta hemático



Gametócitos

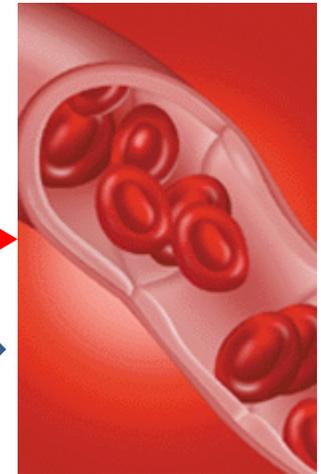


# Ciclos Evolutivos



Esporozoítas

Esquizonticidas sanguíneos



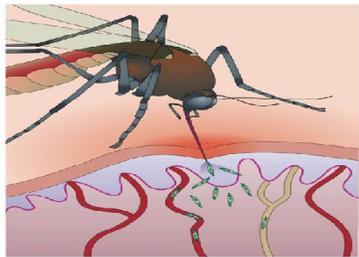
Merozoíta hemático

Cloroquina	Amodiaquina
Quinina	Mefloquina
Artemisina	Artesunato
Artemeter	Tetraciclina
Doxiciclina	Clindamicina

retócitos



# Ciclos Evolutivos



Esporozoítas



Mer

- Hipnozoítas

Esquizonticida Tecidual

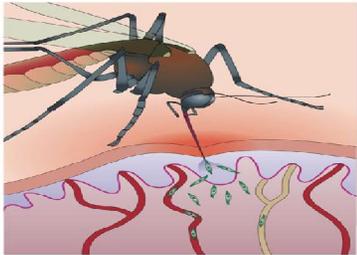
Primaquina  
Pirimetamina

nematoc



Gametócitos

# Ciclos Evolutivos

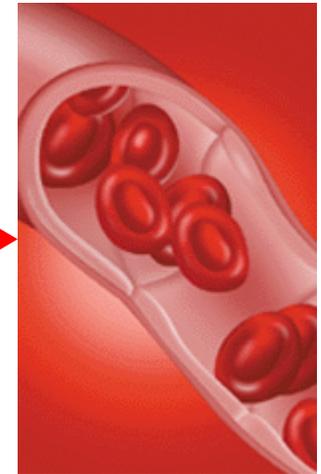


Esporozoítas



Merozoíta Hepático

- Hipnozoítas (*P. vivax* e *ovale*)



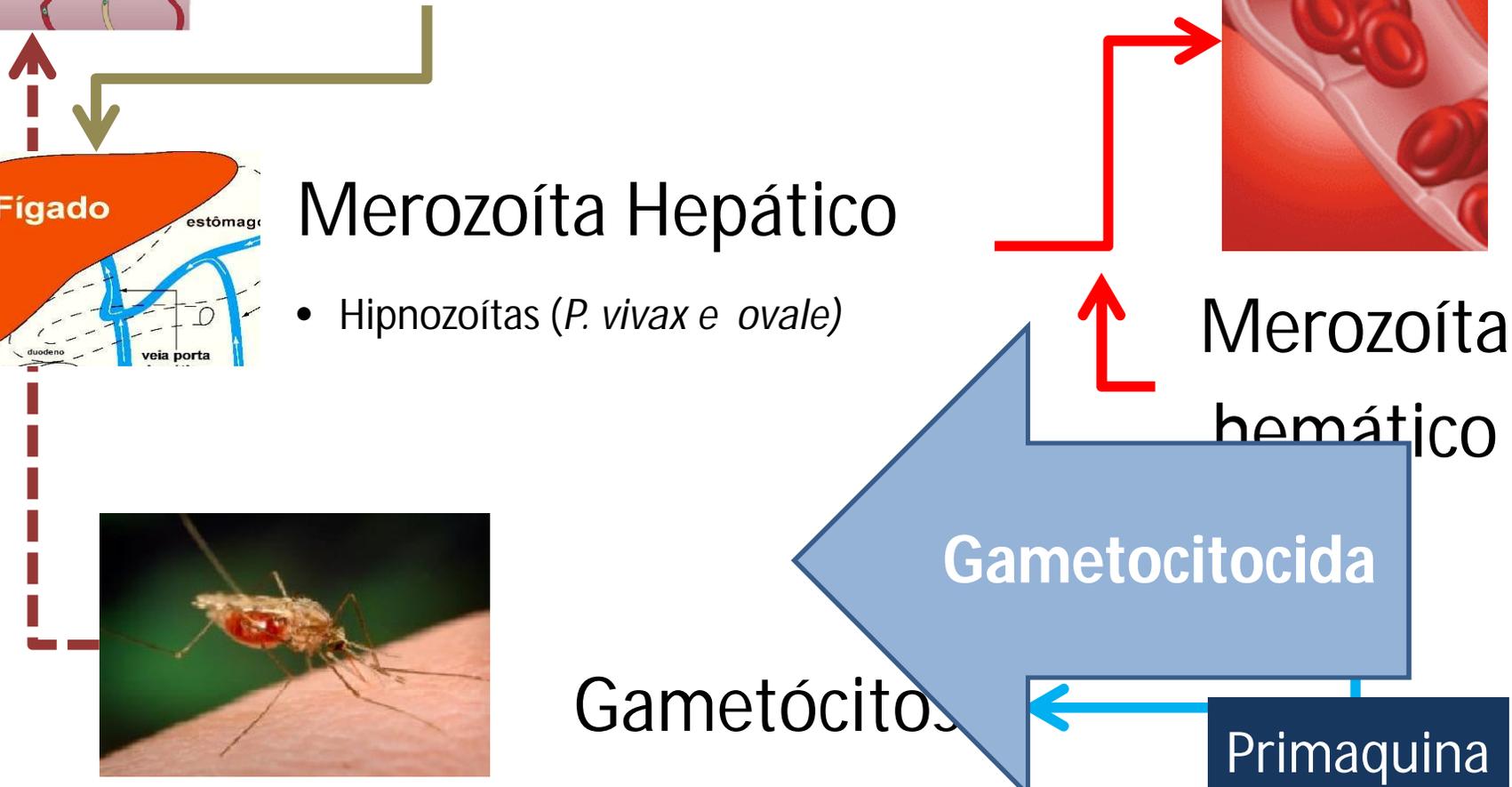
Merozoíta hemático



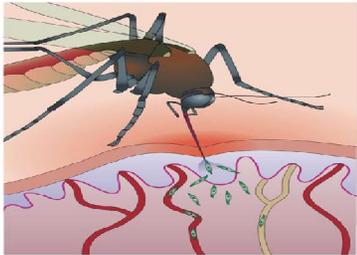
Gametocitocida

Gametócitos

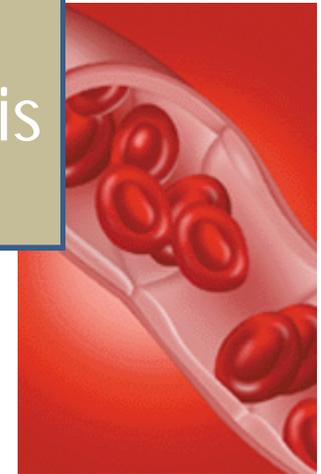
Primaquina



# Ciclos Evolutivos



Esporozoítas



Merozoíta Hepático

- Hipnozoítas (*P. vivax* e *ovale*)

Merozoíta hemático



Gametócitos



# Tratamento

A decisão de como tratar o paciente com malária deve ser precedida de informações sobre os seguintes aspectos:

- a) espécie de plasmódio infectante, pela especificidade dos esquemas terapêuticos a serem utilizados;
- b) idade do paciente, pela maior toxicidade para crianças e idosos;
- c) história de exposição anterior à infecção uma vez que indivíduos primoinfectados tendem a apresentar formas mais graves da doença;
- d) condições associadas, tais como gravidez e outros problemas de saúde;
- e) gravidade da doença, pela necessidade de hospitalização e de tratamento com esquemas especiais de antimaláricos.

# Tratamento

- *Plasmodium vivax* ou *P. ovale*
  - Cloroquina + Primaquina (**Esquema curto – 7 dias**)

Idade/Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		2º dia		3º dia		4º ao 7º dias
	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Cloroquina	Primaquina ADULTO	Primaquina ADULTO
9-11 anos 25-34 kg	2	1	2	1	2	1	1
12-14 anos 35-49 kg	3	2	2	2	2	2	1
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	2	3	2	3	2	2

# Tratamento

- *Plasmodium vivax* ou *P. ovale*
  - Cloroquina + Primaquina (**Esquema longo 14 dias**)

Idade/ Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		2º dia		3º dia		4º ao 14º dias
	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Cloroquina	Primaquina INFANTIL	Primaquina INFANTIL
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	1	3	1	3	1	1

Não usar primaquina em gestantes e crianças < 6 meses)

# Tratamento

- Plasmodium falciparum

- Coarten<sup>®</sup> (artemeter + Lufantrina)

Idade/ Peso	Número de comprimidos					
	1º dia		2º dia		3º dia	
	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite
6m-2 anos <b>5-14 kg</b>	1	1	1	1	1	1
3-8 anos <b>15-24 kg</b>	2	2	2	2	2	2
9-14 anos <b>25-34 kg</b>	3	3	3	3	3	3
≥ 15 anos <b>≥ 35 kg</b>	4	4	4	4	4	4

- Comprimido: 20 mg de artemeter e 120 mg de lumefantrina.

# Tratamiento

- Plasmodium falciparum

- Artesunato + mefloquina

Idade/ Peso	Número de comprimidos por día		
	1º día	2º día	3º día
	Infantil	Infantil	Infantil
6-11 meses 5-8 kg	1	1	1
1-5 años 9-17 kg	2	2	2
Idade/ Peso	1º día	2º día	3º día
Adulto	Adulto	Adulto	Adulto
6-11 años 18-29 kg	1	1	1
≥ 12 años ≥ 30 kg	2	2	2

# Tratamento

- *Plasmodium falciparum* (2ª escolha)
  - Quinino (3 dias) + Doxiciclina (5 dias) + Primaquina (no sexto dia)

Idade/ Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia			
	1º, 2º e 3º dias		4º e 5º dias	6º dia
	Quinina	Doxiciclina	Doxiciclina	Primaquina
8-10 anos 22-29 kg	1 e 1/2	1	1	1
11-14 anos 30-49 kg	2 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2	2
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	2	2	3

# Tratamento – Malária Grave

- Indicativos de gravidade → hospitalizar
  - Crianças < 1 ano
  - Idosos > 70 anos
  - Todas as gestantes
  - Pacientes imunodeprimidos
  - Paciente com qualquer sinais de perigo para malária grave

# Tratamento – Malária Grave

## Sinais de perigo para malária grave

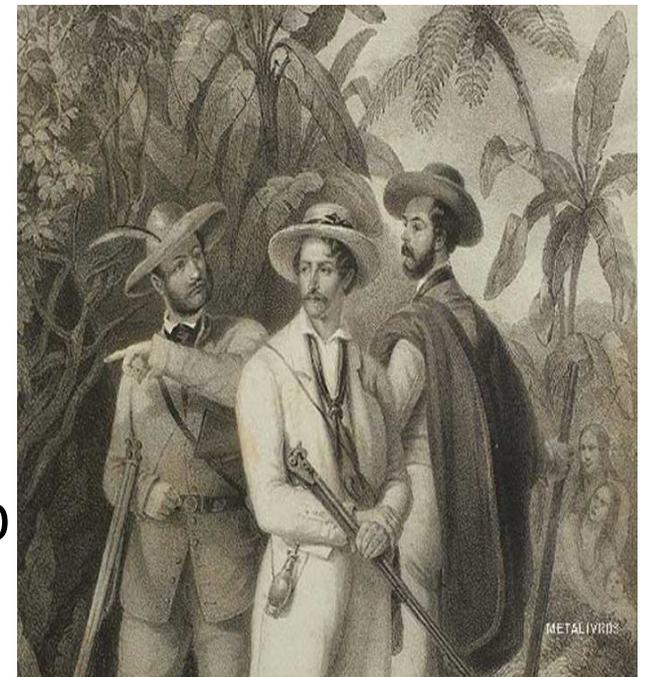
- Hiperpirexia (Temp. > 41°C)
- Convulsão
- Hiperparasitemia  
(Contagem > 200.000/mm<sup>3</sup>)
- Convulsão
- Vômitos repetidos
- Oligúria
- Dispneia
- Anemia intensa
- Icterícia
- Hemorragias
- Hipotensão arterial

# Avaliando a Resposta Terapêutica

- Evolução Clínica e Parasitológica
  - Clínica:
    - ↓ Febre e melhora do estado geral
  - Parasitológica
    - Negativação da pesquisa de hematozoários
    - LVC: D2, 4, 7, 14, 21, 28 dias (após início tratamento)

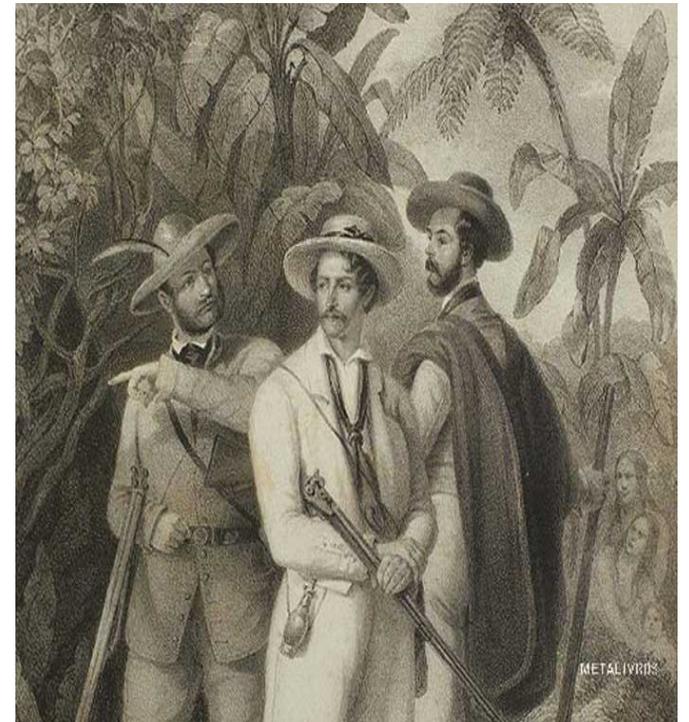
# Prevenção em Viajantes

- Avaliar os riscos (saúde do viajante)
  - Quimioprofilaxia deve ser avaliada
  - Em geral, não indicada no Brasil
- Exceção:
  - Visitantes de áreas de malária por *P. falciparum*
  - Estada maior que PI da doença
  - Locais de difícil acesso ao tratamento



# Prevenção em Viajantes

- Drogas disponíveis
  - Doxicilina
  - Mefloquina
  - Atovaquona/Proguanil
  - Cloroquina
- Fazer gota espessa após término, mesmo se estiverem sem sintomas



**OBRIGADO**