

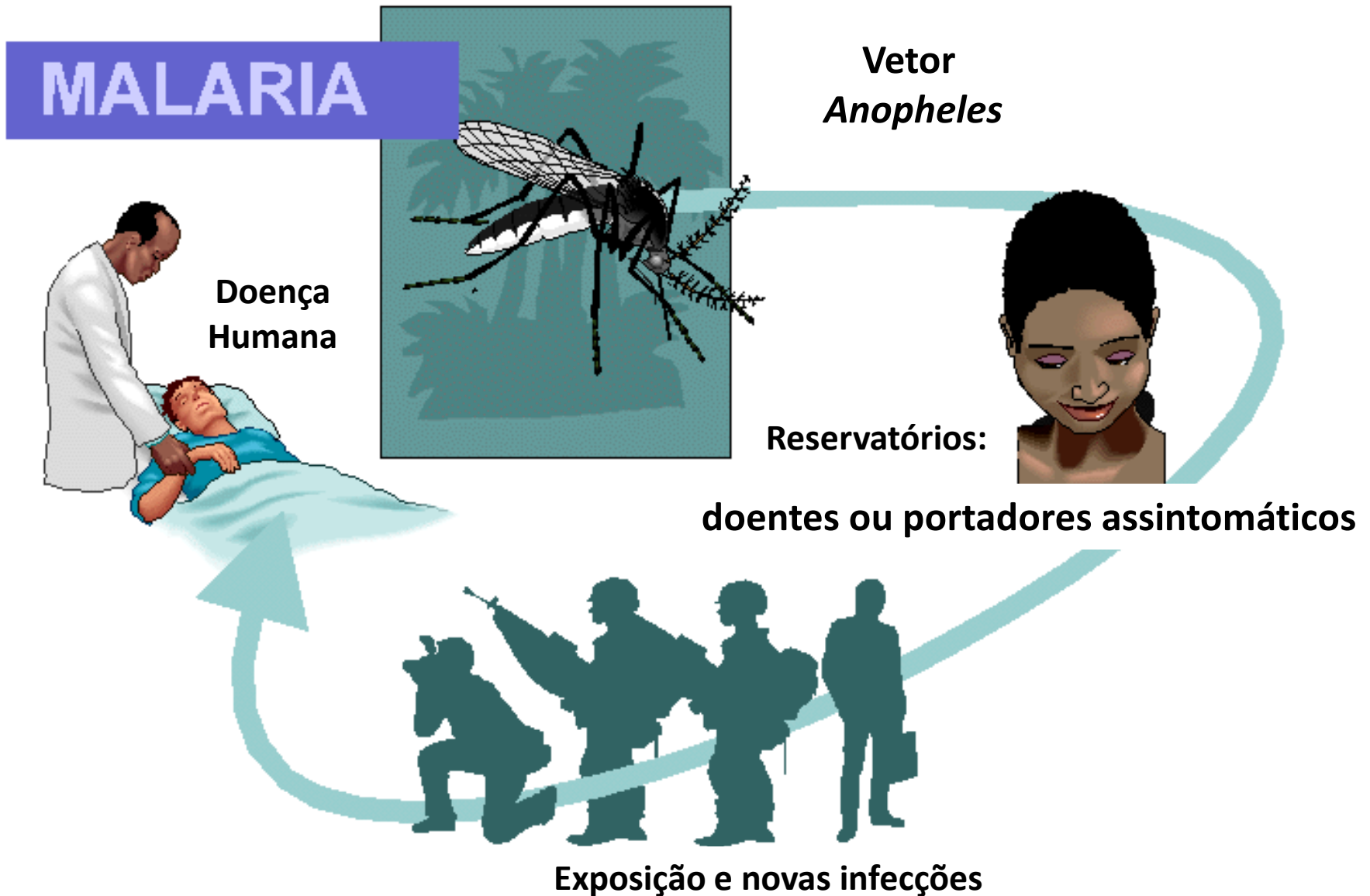
Malária

Dr. Rodrigo de Carvalho Santana

Introdução

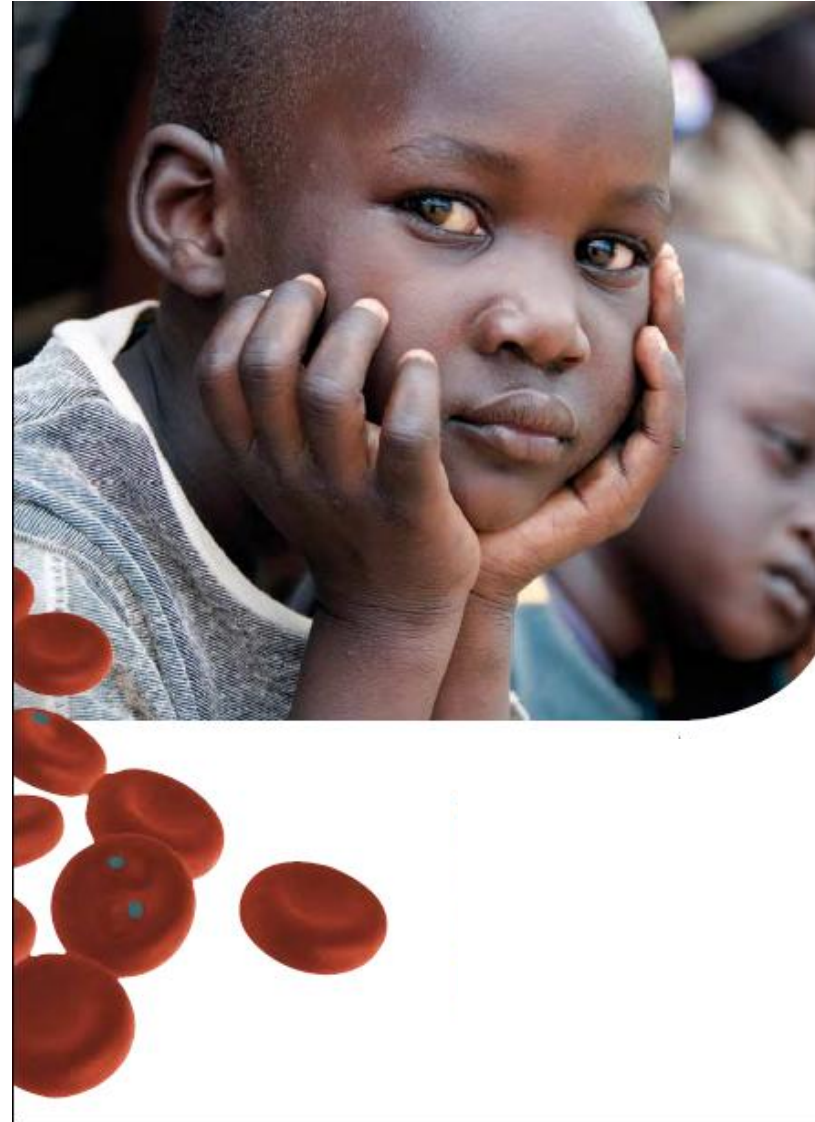
- Doença infecciosa não contagiosa
- É uma das mais antigas e mais bem conhecidas protozooses humanas
- Acomete milhões de pessoas no mundo
 - Regiões tropicais e subtropicais
 - Fator limitante do crescimento das regiões acometidas

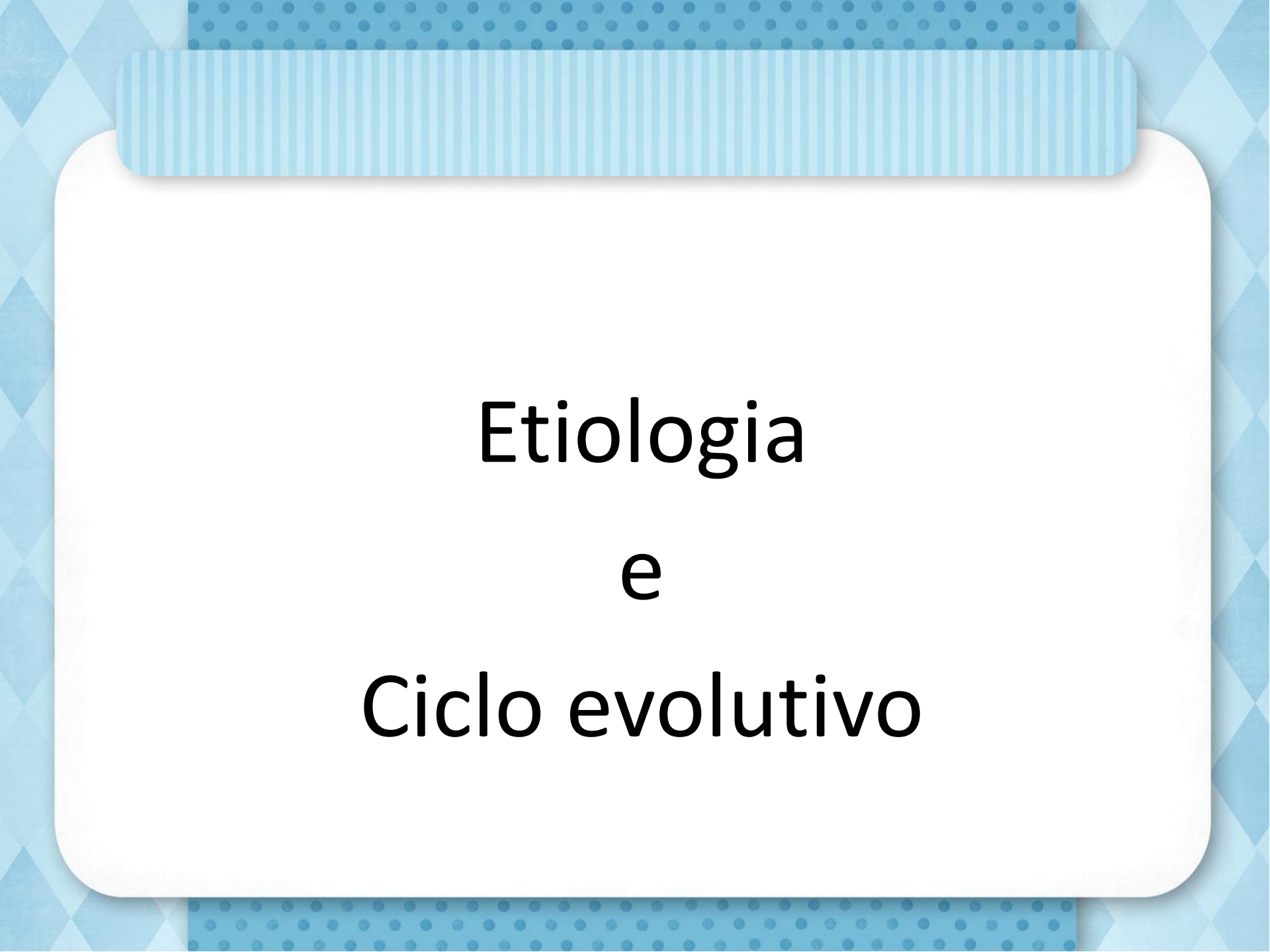
Introdução



Introdução

- Sinônimos:
 - Impaludismo
 - Febre palustre
 - Febre terçã benigna/maligna
 - Febre quartã
 - Febre palúdica
 - Maleita





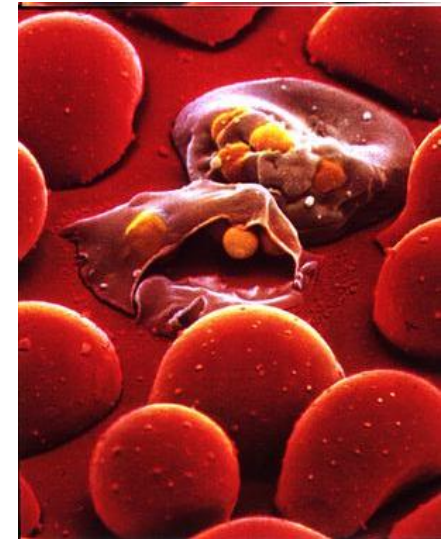
Etiologia e Ciclo evolutivo

Etiologia

- Protozoários
 - Filo: Apicomplexa
 - Classe: Sporozoa
 - Gênero: *Plasmodium*
- Espécies que causam doença humana
 - *P. Falciparum*
 - *P. vivax*
 - *P. malariae*
 - *P. Ovale*
 - *P. Knowlesi*

Transmissão autóctone no Brasil
Casos importados

Sem transmissão autóctone
Sudeste asiático

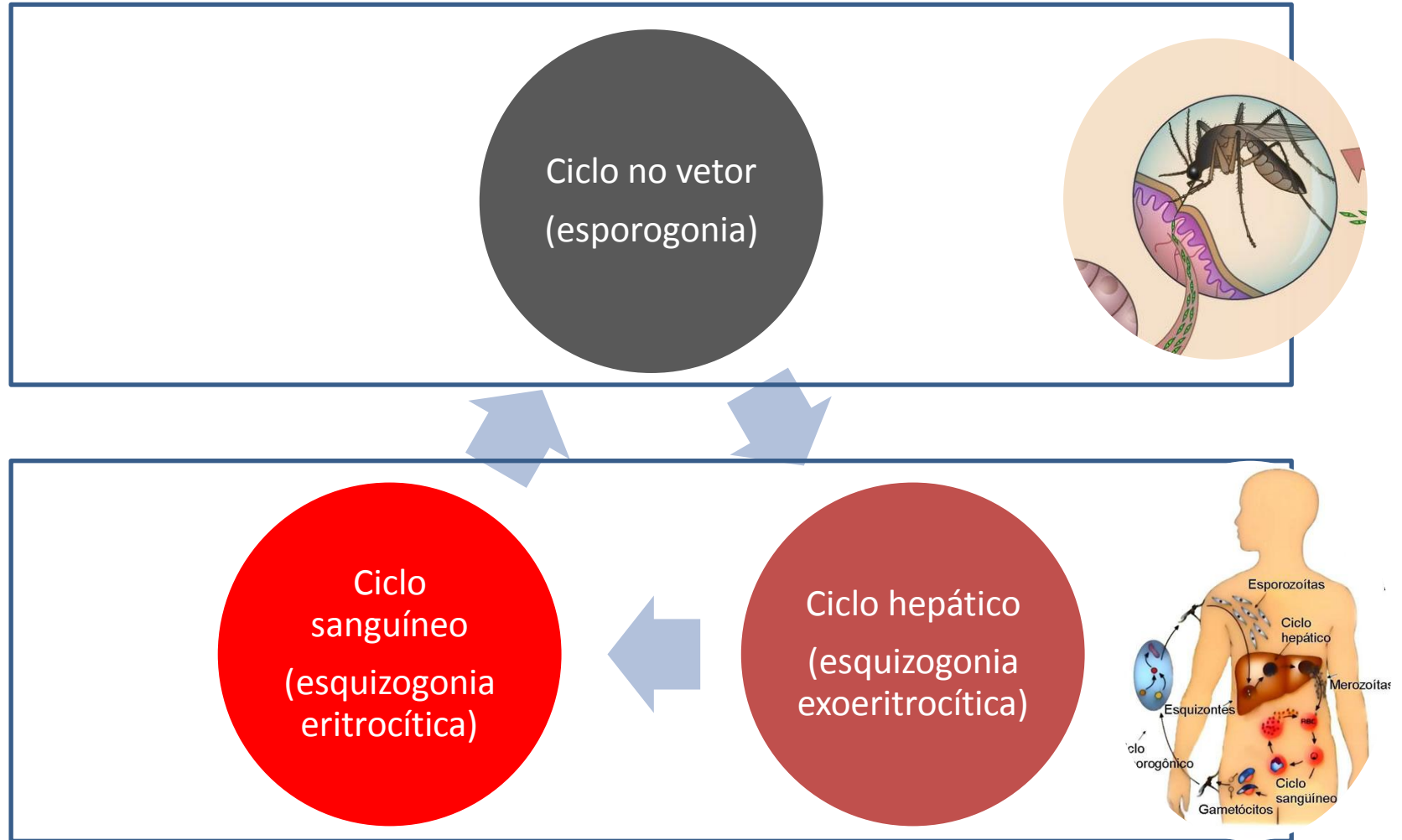


Ciclo evolutivo do Plasmodium

Formas evolutivas do *Plasmodium*

Esporozoítio	Forma infectante
Esquizonte	Forma decorrente de reprodução assexuada (esquizogonia) Encontrado no hepatócito ou nas hemácias
Hipnozoítio	Formas latentes no fígado • <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i>
Merozoítos	Formas liberadas dos esquizontes Penetram nos eritrócitos
Trofozoítos	Formas de transição encontradas nos eritrócitos
Gametócitos Microgametócito Macrogametócito	Formas sexuadas Formas captadas pelos vetores Formam esporozoítos no tubo digestivo do vetor

Ciclo evolutivo do Plasmodium



Vetor

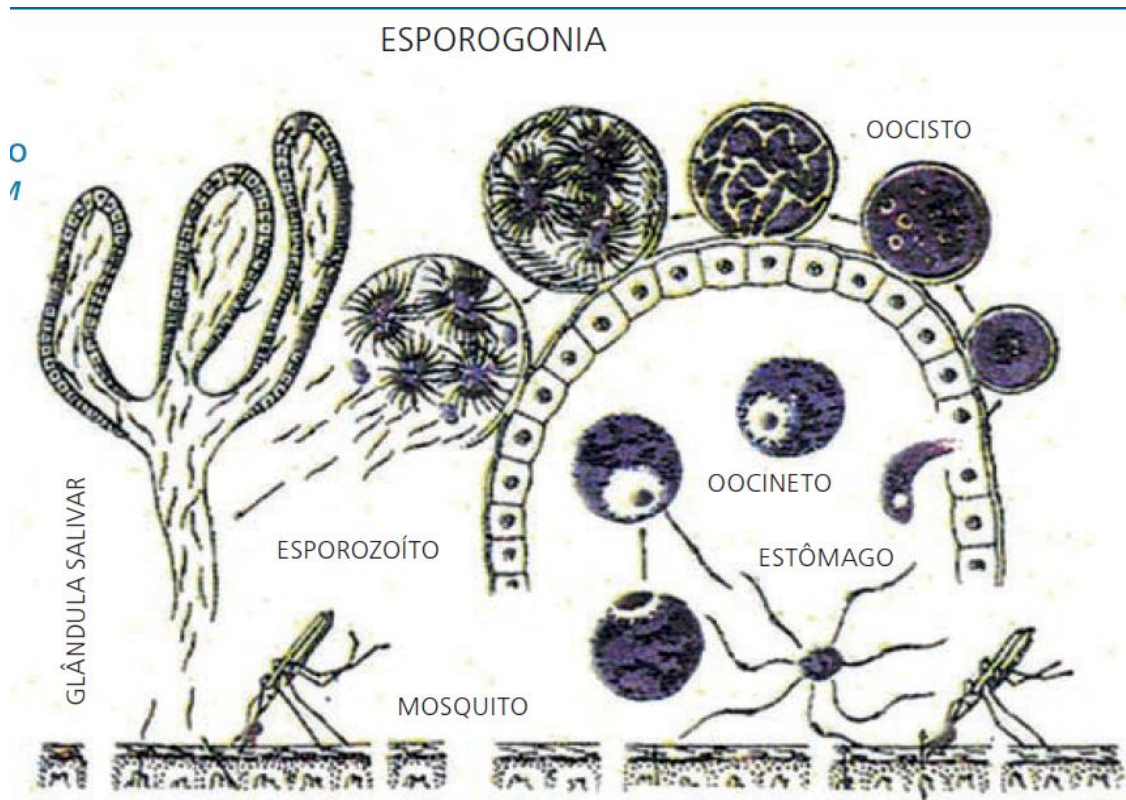
- Classe: *Insecta*
- Ordem: *Diptera*
- Família: *Culicidae*
- Gênero: *Anopheles*



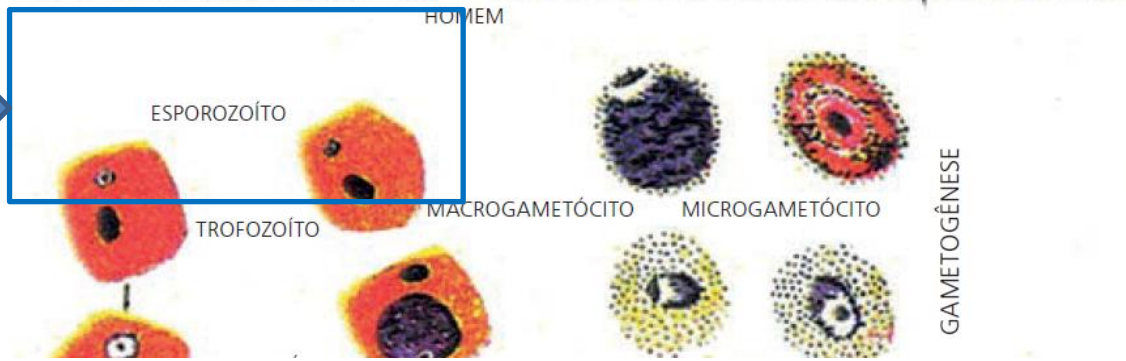
Anopheles darlingi

- Fêmeas hematófagas: *A.(N.) darlingi*

Ciclo no vetor



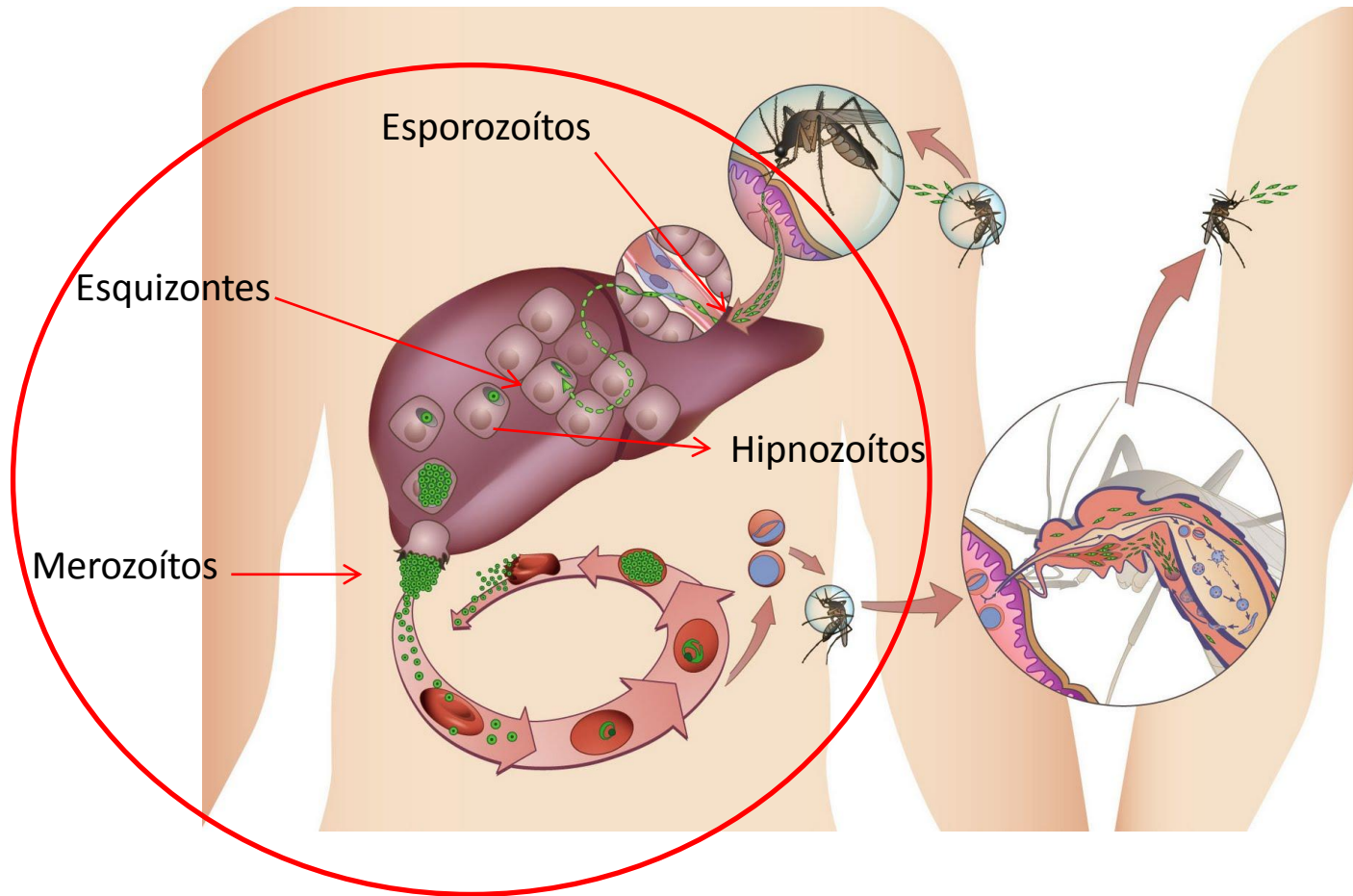
Vetor



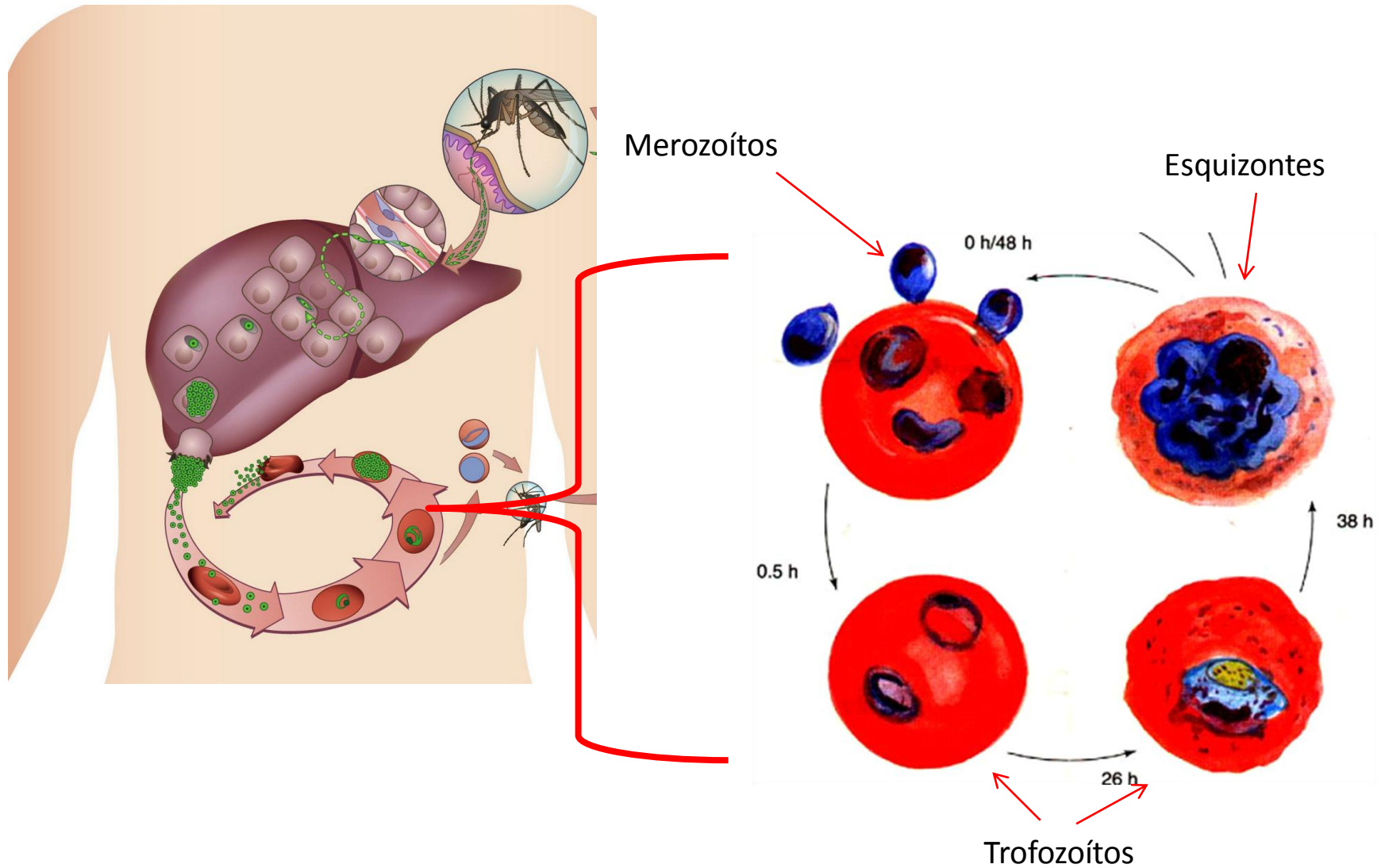
Corrente sanguínea do hospedeiro

Forma infectante

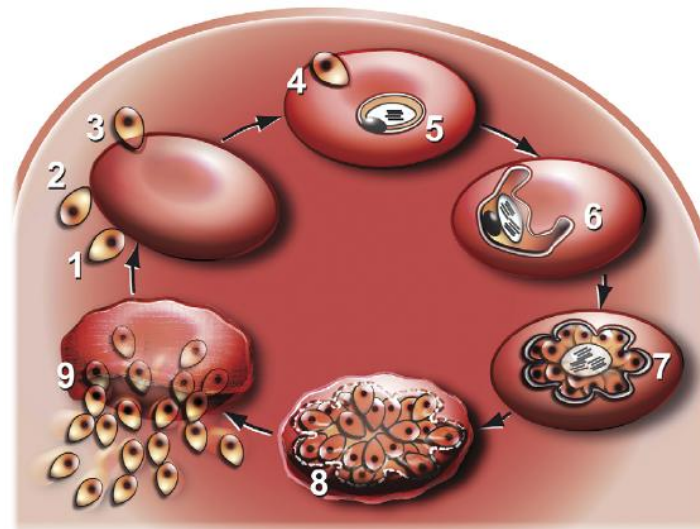
Ciclo hepático (esquizogonia exoeritrocítica)



Ciclo sanguíneo (esquizogonia eritrocítica)



Duração do ciclo sanguíneo



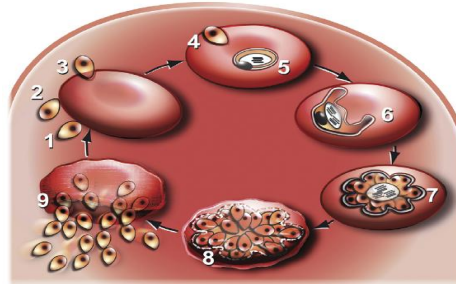
48 horas

P. Vivax
P ovale
P. Falciparum

72 horas

P. malariae

Duração do ciclo sanguíneo

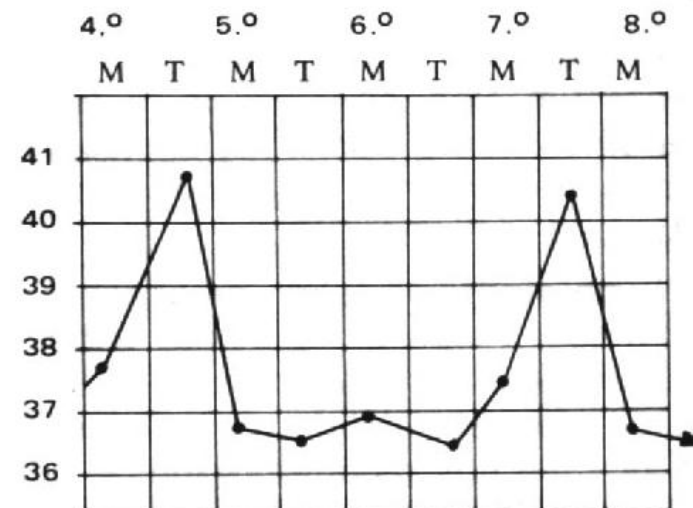
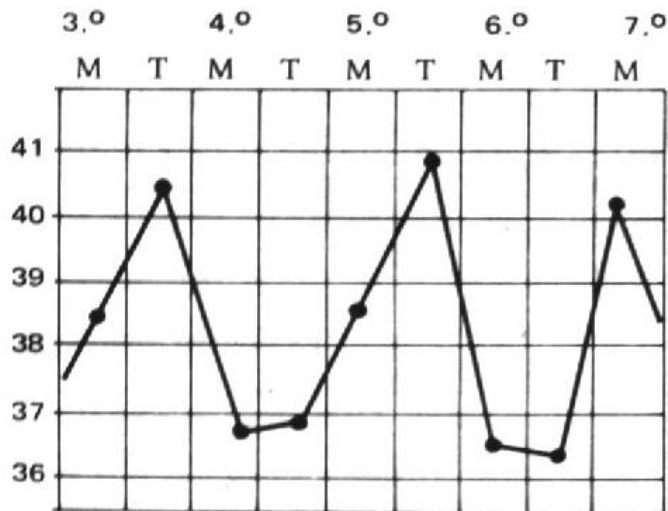


48 horas
P. Vivax
P ovale
P. Falciparum

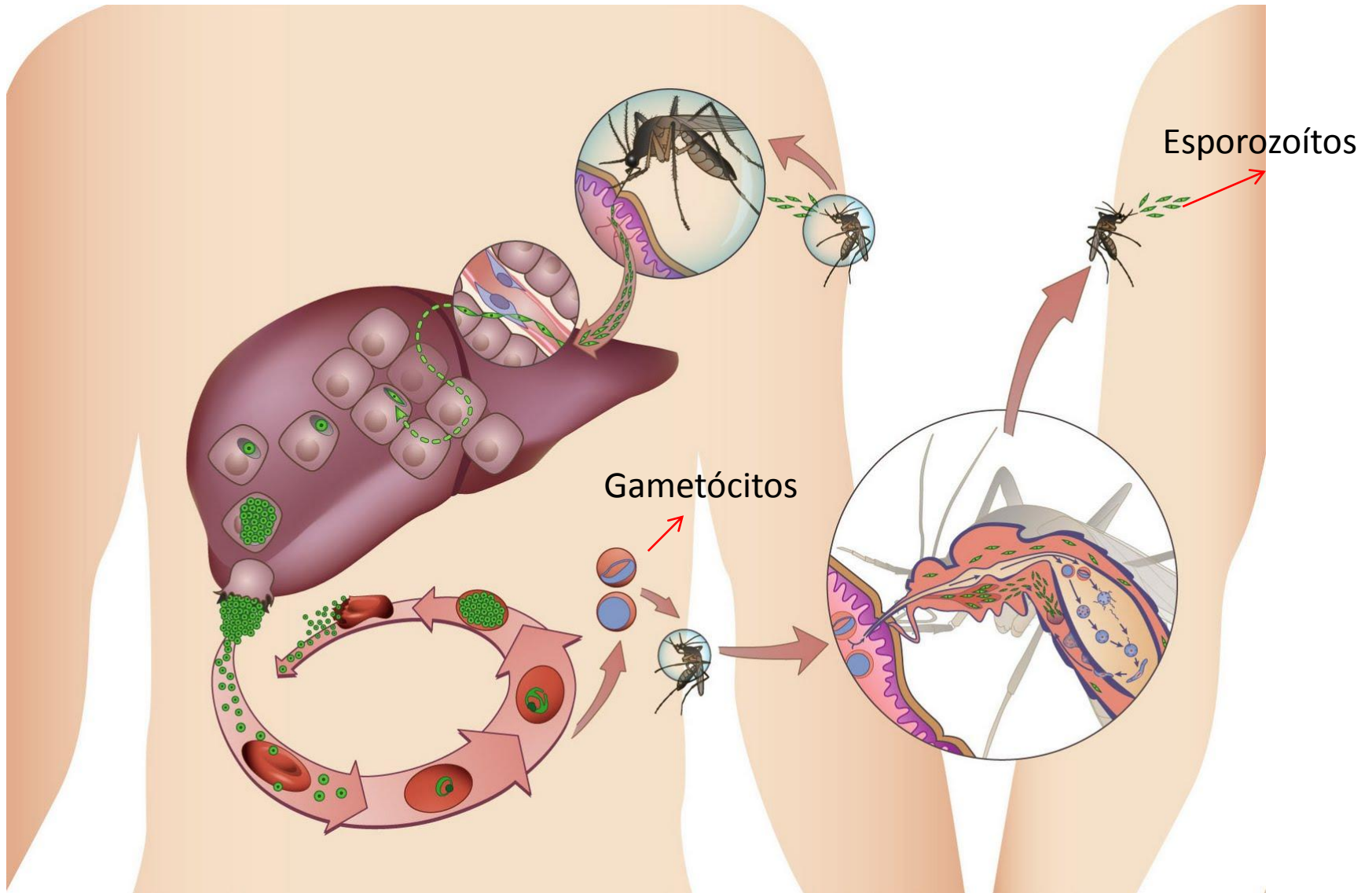
72 horas
P. Malariae

Febre terçã




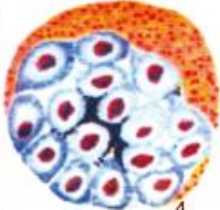
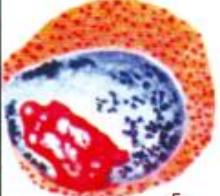
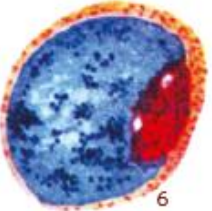



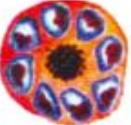








Febre quartã



Ciclo evolutivo

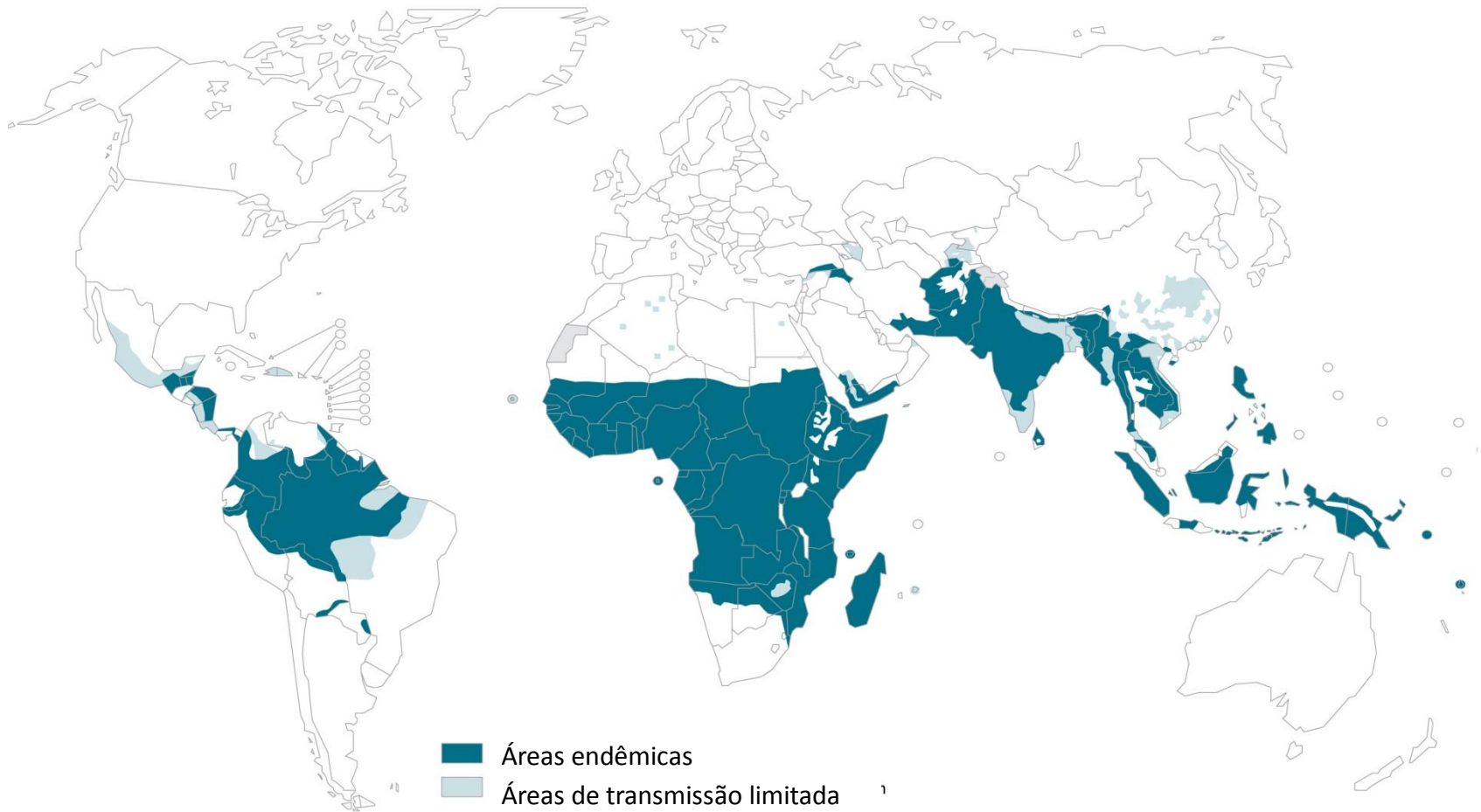


Aspectos Morfológicos

	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

Epidemiologia Malária no Mundo

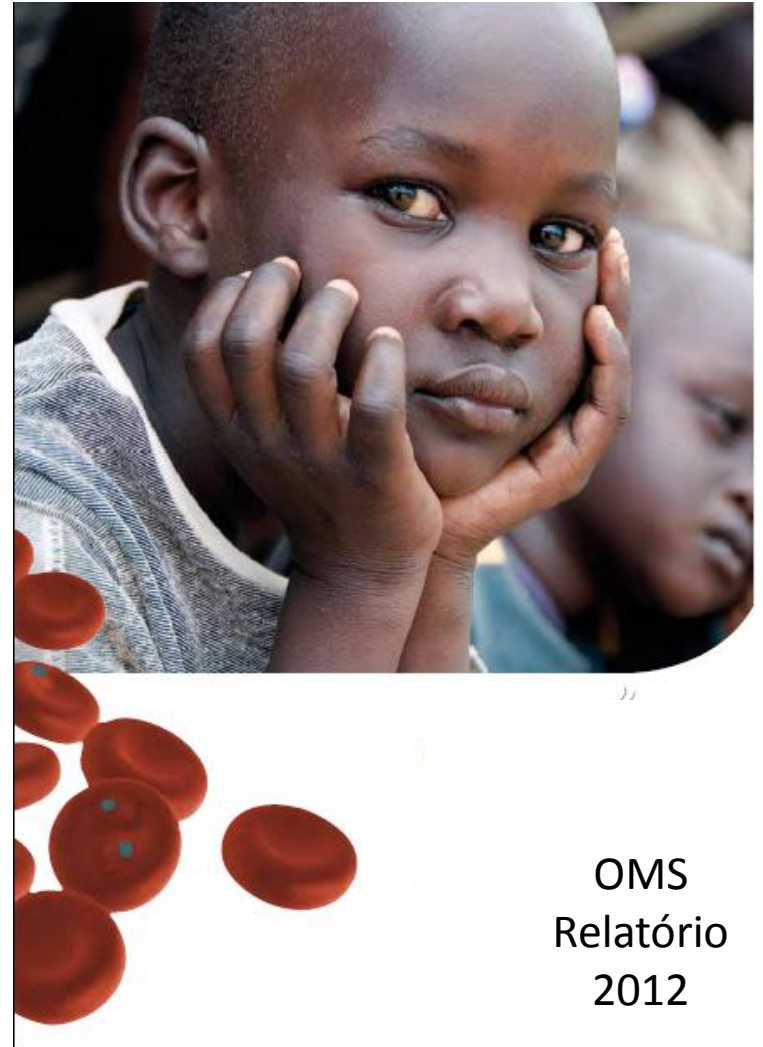


Fonte: OMS, 2011

Epidemiologia

Malária no Mundo

- Incidência mundial
 - Cerca de 219 milhões
 - Cerca de 660. 000 mortes
- Cerca de 80% dos casos e 91% das mortes
 - África
 - Maioria em crianças < 5 anos



OMS
Relatório
2012

Epidemiologia

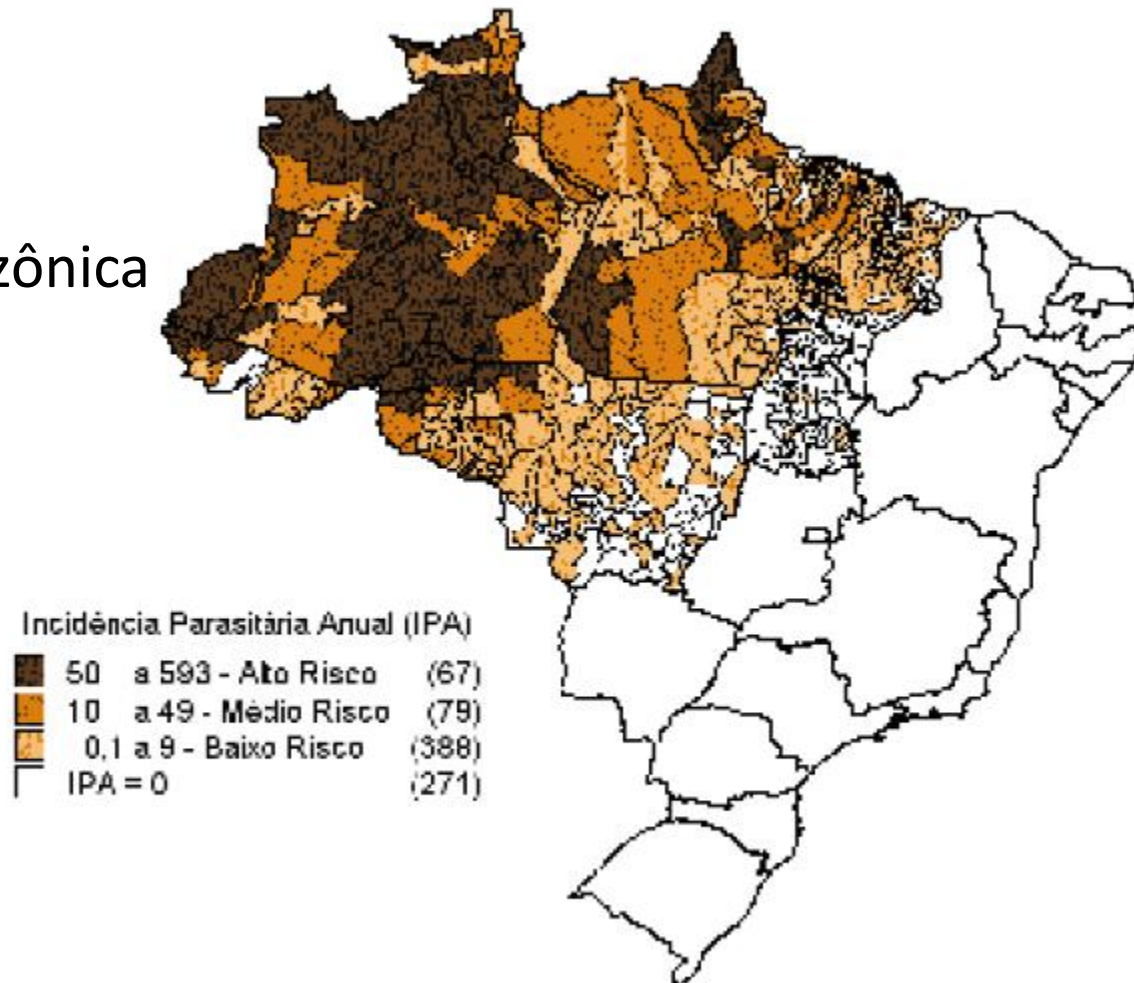
Malária no Brasil

- Brasil

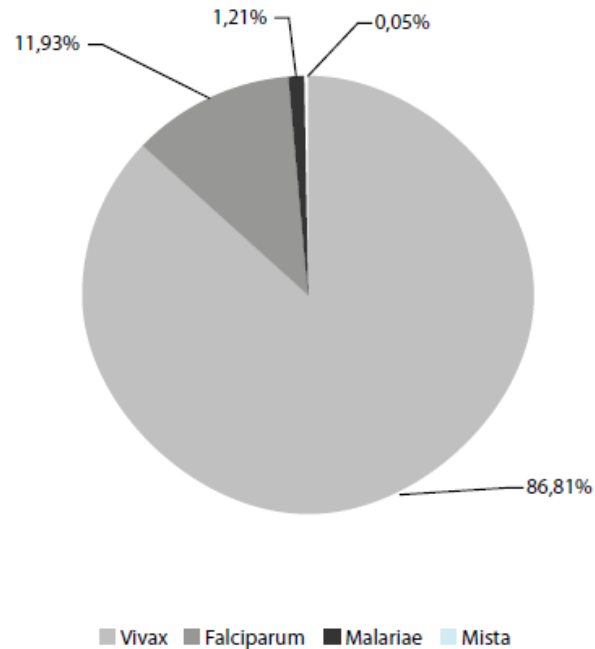
✓ 267.049

- Região Amazônica

✓ 99,7% da transmissão



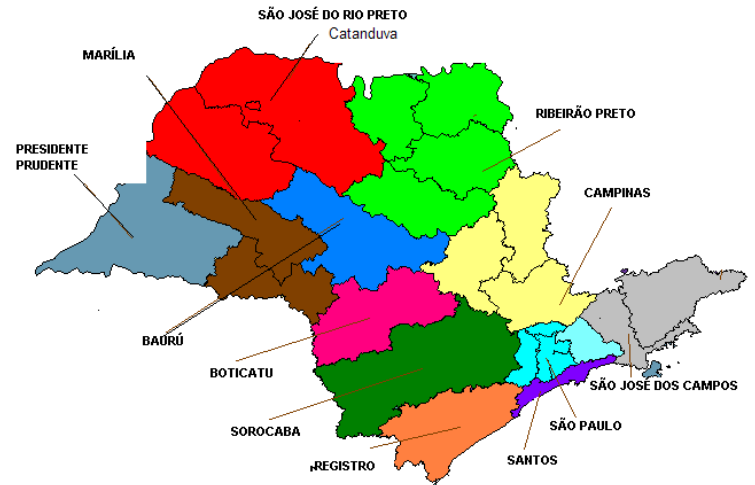
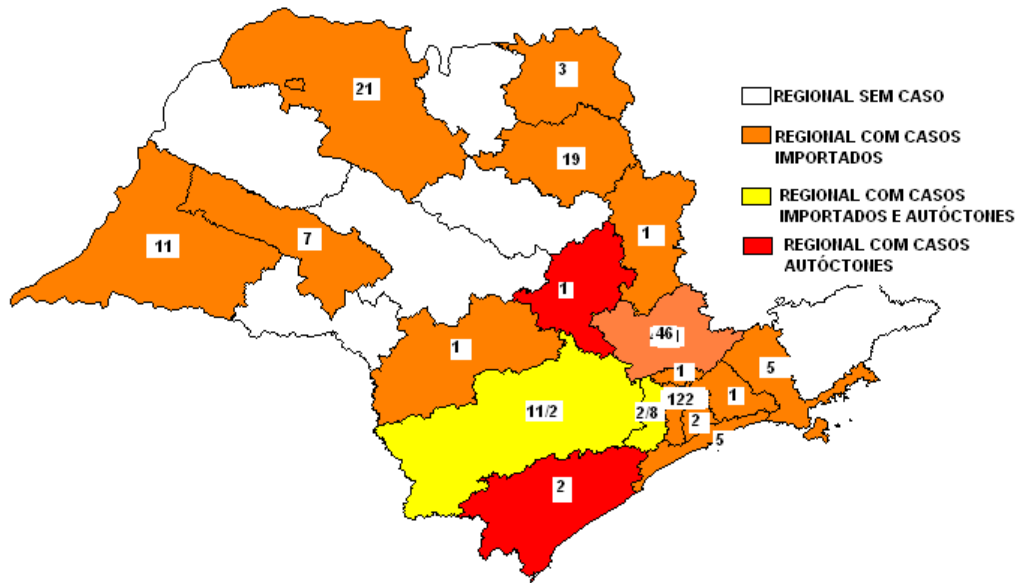
Proporção de casos de malária notificados, por espécie, na Região Amazônica.



Fonte: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica-Malária/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (Sivep-Malária/SVS/MS).

Epidemiologia

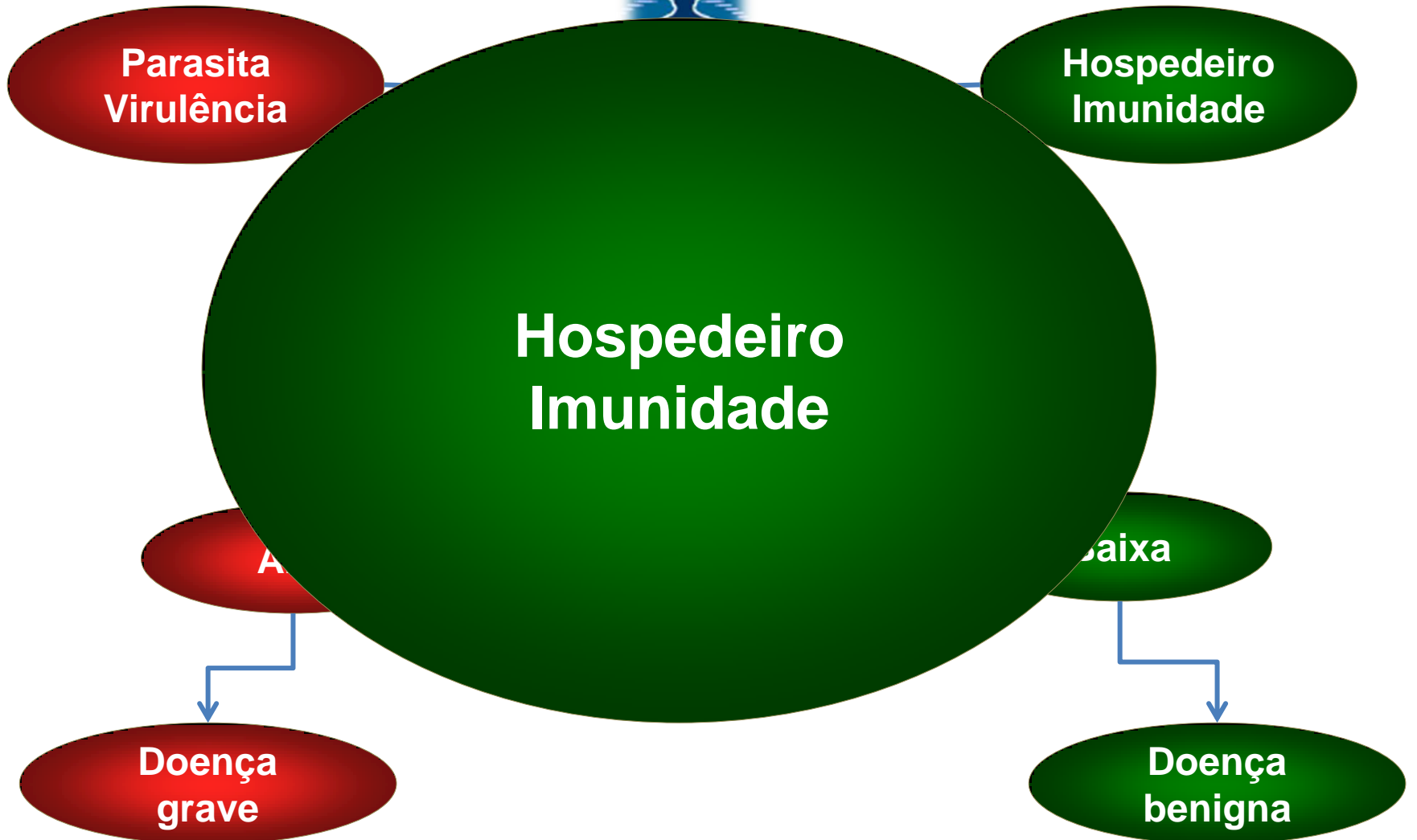
Malária no estado de São Paulo





Patogênese
e
Imunologia

Patogênese



Imunopatogenia

- Imunidade

- Inata:

- Pouco efetiva

- Adaptativa

- Resposta humoral e celular

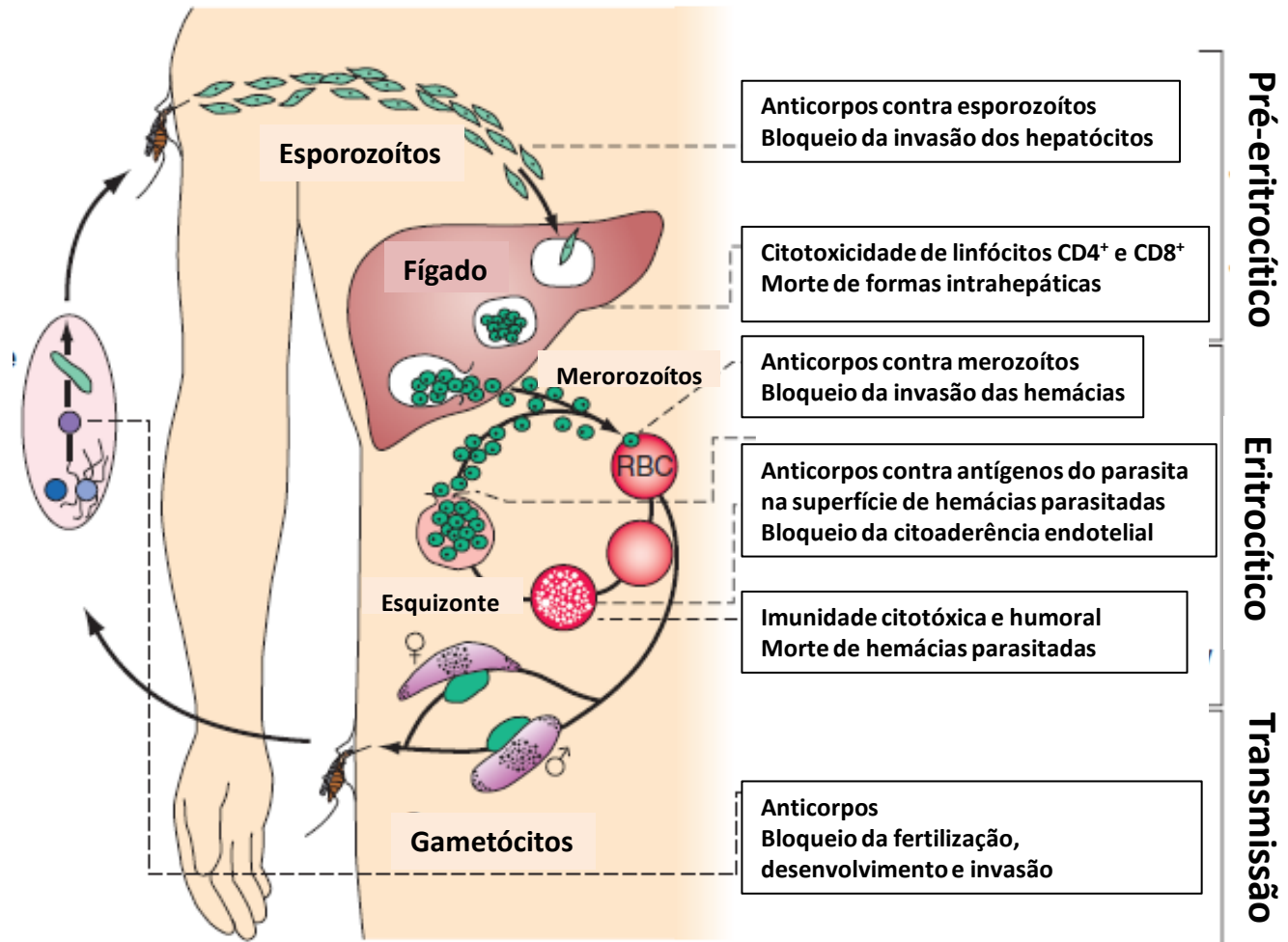
- Específica

- Temporária → Não protetora

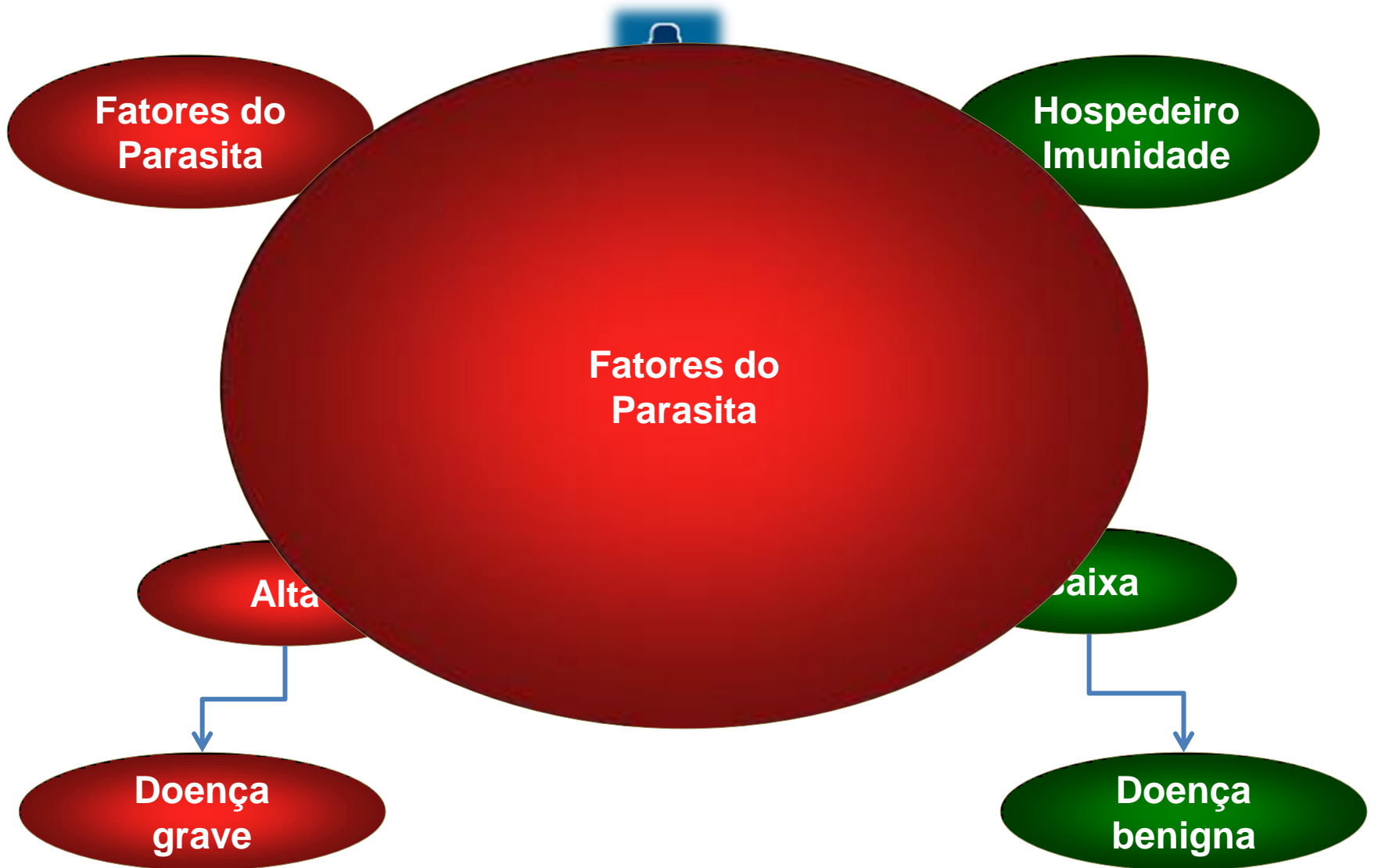
- Aquisição lenta

- Pessoas vulneráveis (↓ imunidade – grávidas, cças < 6 meses)

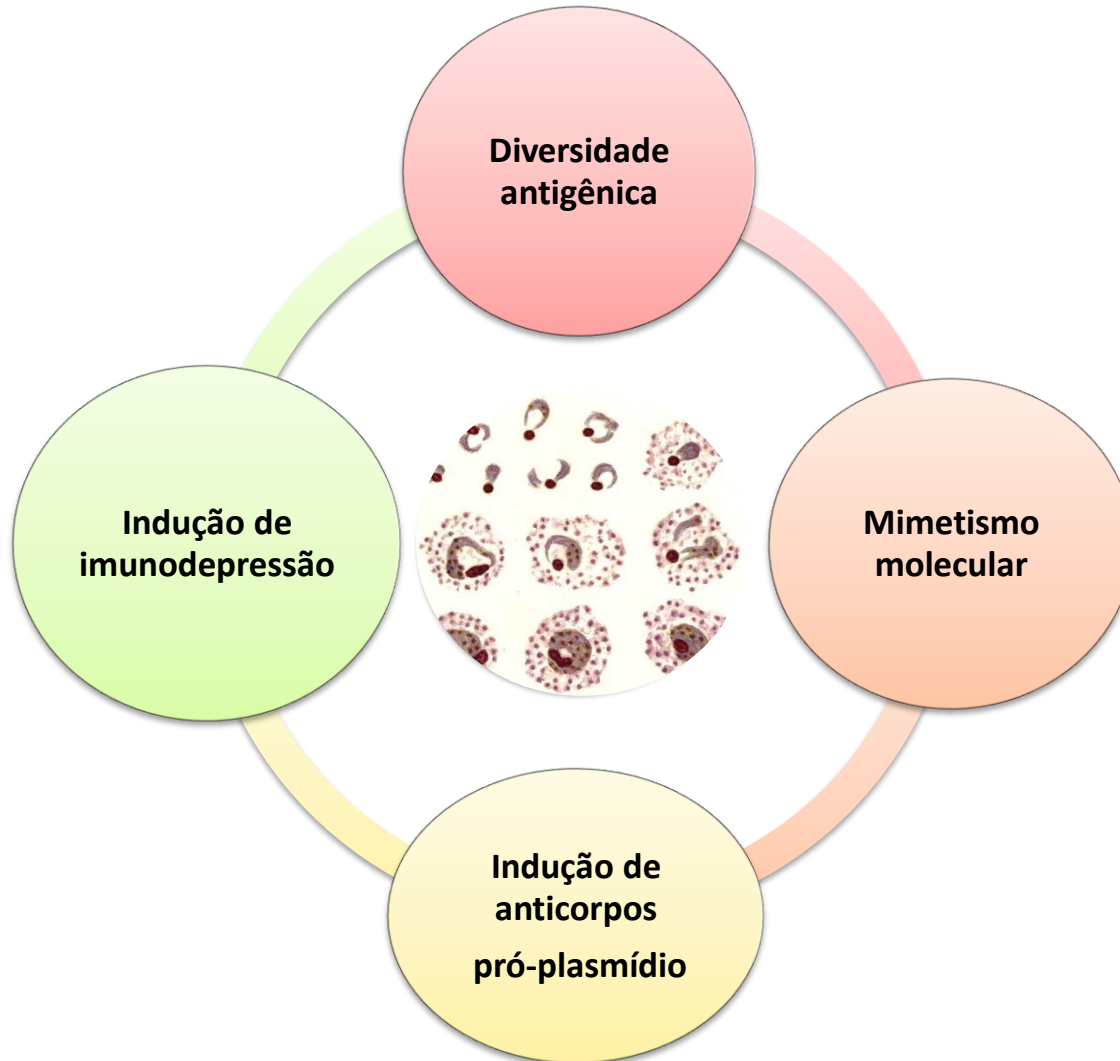
Imunopatogênese



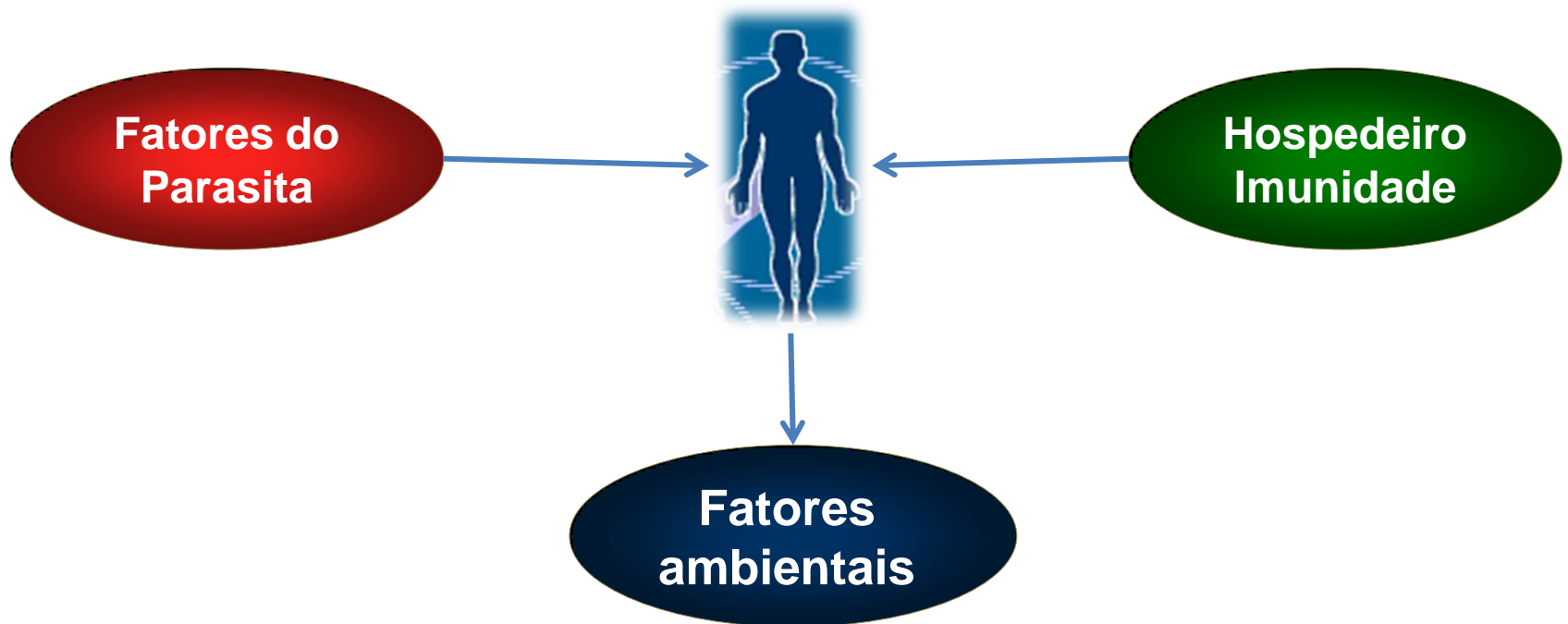
Patogênese



Estratégias de sobrevivência do Plasmodio



Patogênese



Fatores ambientais



- Áreas de mata
- Meses quentes e úmidos
- Coleções de água

- Temperatura: 20° a 30°C
- Umidade > 60%
- Até 900 metros altitude



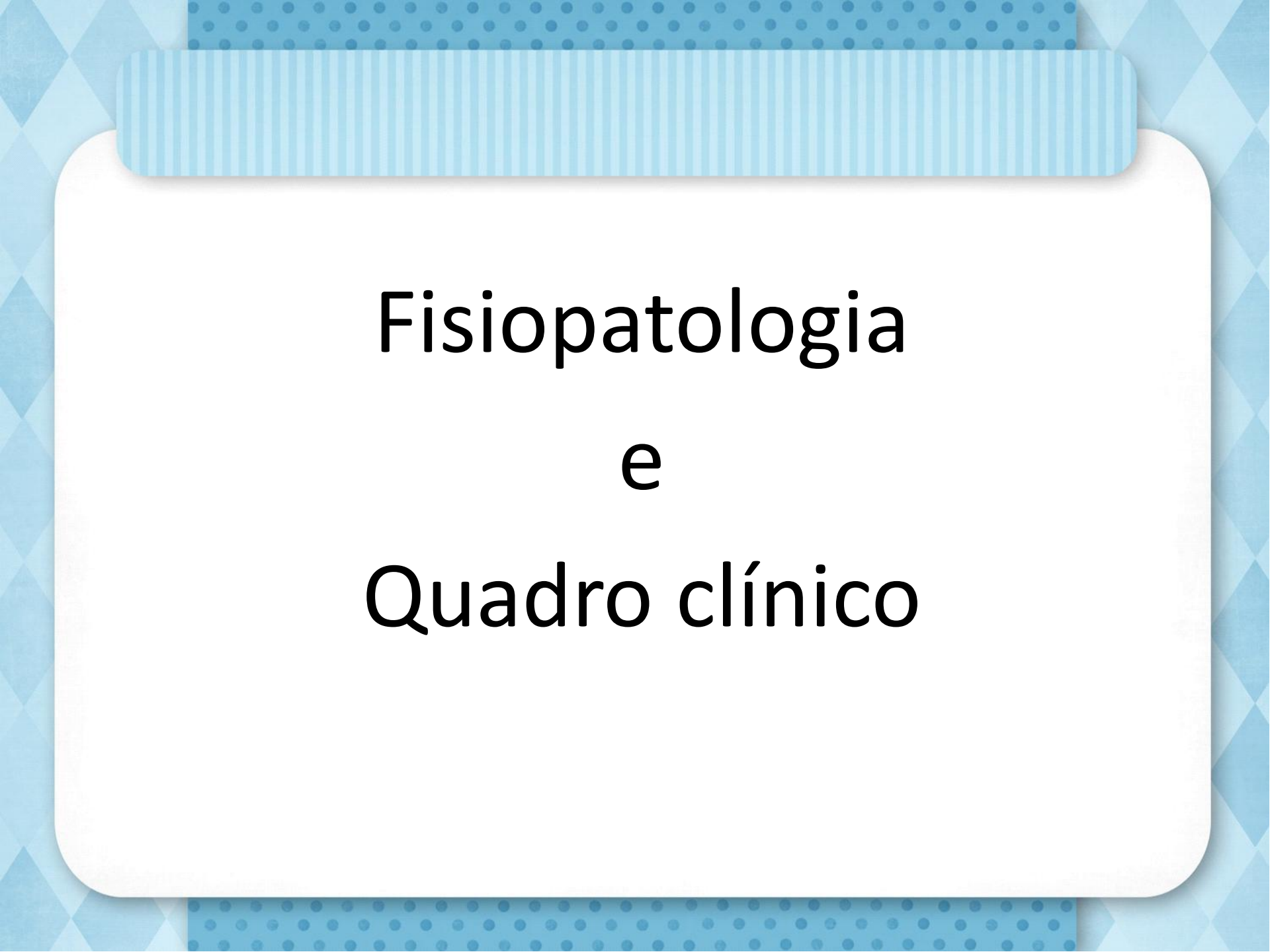
Regiões tropicais e subtropicais



Condições de moradia



Exposição ocupacional ou lazer



Fisiopatologia
e
Quadro clínico

Manifestações clínicas

Infecções
assintomáticas ou
oligosintomáticas

Infecções
sintomáticas
leves

Formas graves
•P. Falciparum



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 ou diarréia
- Palidez, icterícia, hepatoesplenomegalia

Quadro clínico

- **Infecções por *P. vivax*** (Febre terçã benigna):
 - Período de incubação: 12 a 16 dias
 - Parasitemia usualmente baixa
 - 10.000 a 20.000 parasitas/mm³
 - Febre cotidiana ou terçã (acessos maláricos)
 - Recidivas:
 - Meses ou alguns anos após a infecção primária
 - Presença de hipnozoítos no fígado

Quadro clínico

- **Infecções por *P. malariae*** (Febre quartã)
 - Período de incubação: 30 a 40 dias
 - Quadro clínico semelhante ao do *P. vivax*
 - Parasitemia baixa ou moderada
 - < 20.000 parasitas/mm³
 - Febre cotidiana ou quartã (acessos maláricos)
 - Complicações:
 - Glomerunofrite
 - Síndrome nefrótica



Quadro clínico

- **Infecções por *P. falciparum*** (Febre terçã maligna):
 - Período de incubação: 8 a 12 dias
 - manifestações clínicas gerais de malária
 - Parasitemia elevada
 - Até 1.000.000 parasitas/mm³
 - Formas graves:

Complicações da Infecção por *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

Complicações da Infecção por *P. falciparum*

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

Complicações da Infecção por *P. falciparum*

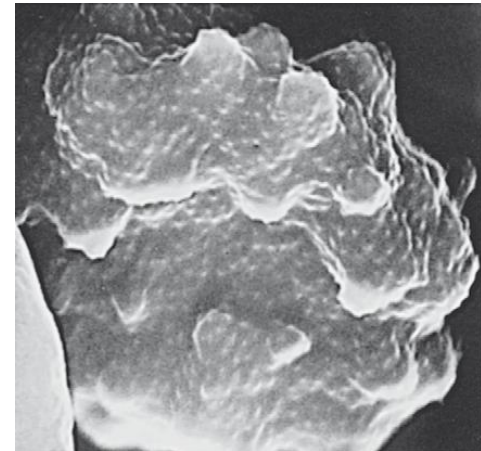
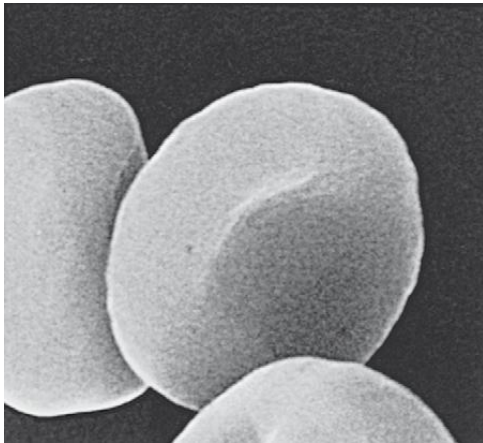
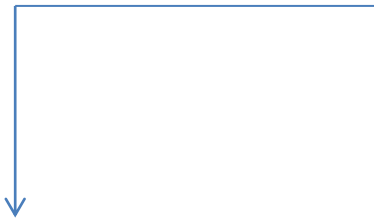
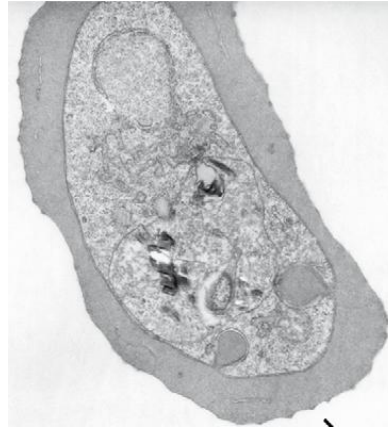
Critérios da Malaria grave por *P. falciparum*

Acometimento cerebral	Icterícia
Insuficiência respiratória	Insuficiência renal
Prostração	Hemoglobinúria
Hiperparasitemia	Choque
Anemia grave	Impossibilidade de ingestão alimentar ou líquida
Hipoglicemia	Vômitos constantes
Febre alta	

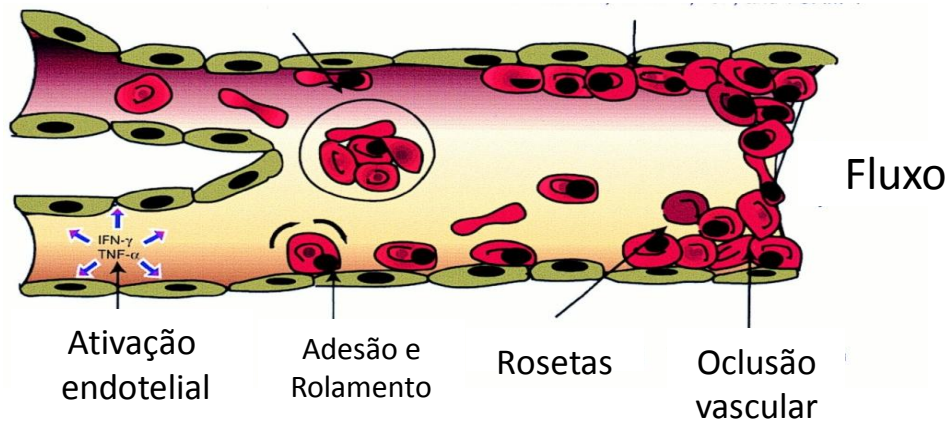
Fisiopatologia da Malária grave

- Seqüestro de eritrócitos
 - Protuberância na superfície de eritrócitos
 - Formação de rosetas
 - Obstrução capilar: isquemia e edema de tecidos

Fisiopatologia da Malária grave



Malária Cerebral



Obstrução do microcapilar



Hipóxia e Inflamação do parênquima cerebral

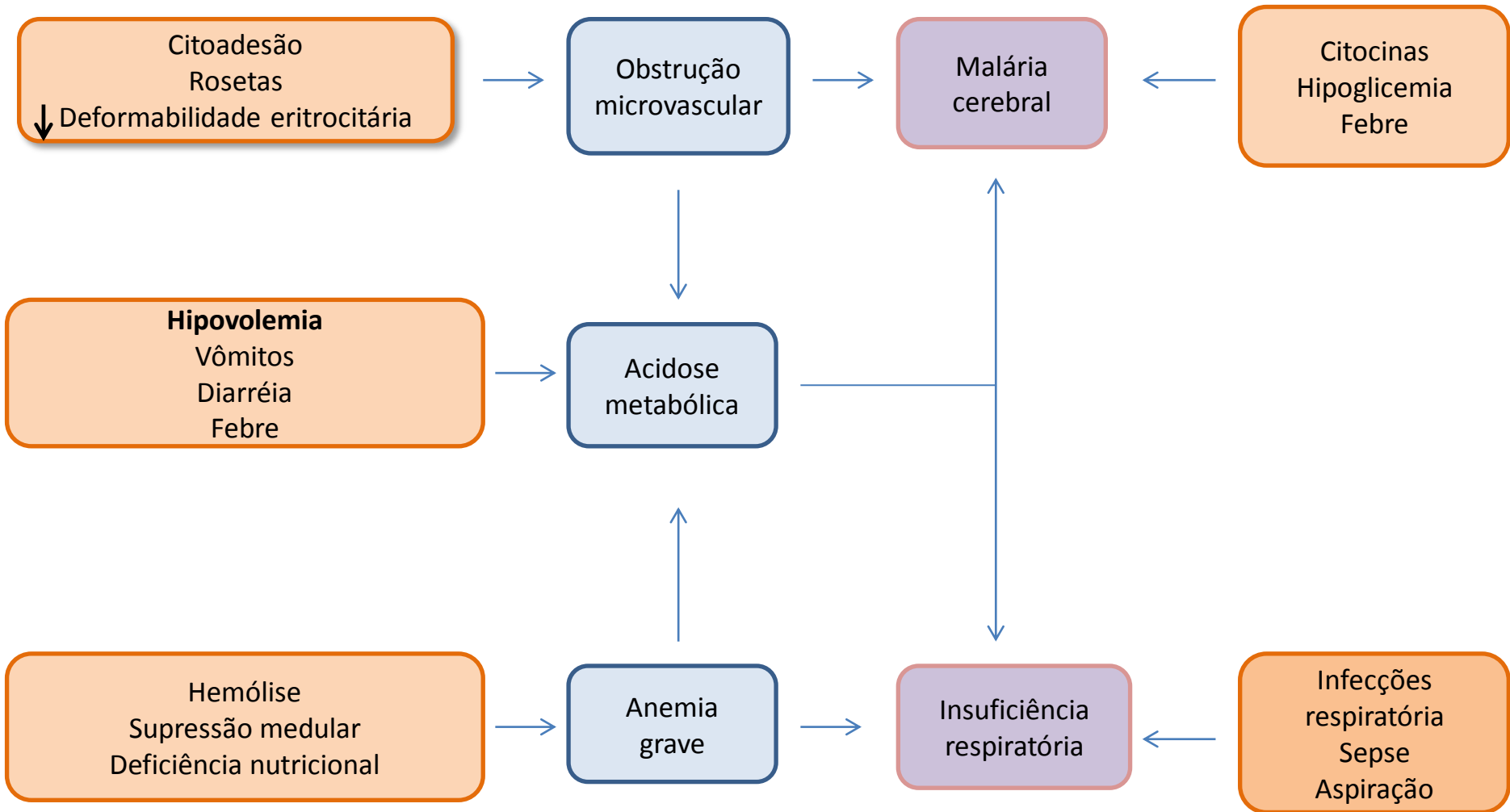


Destruição Tecidual



- Coma / Morte
- Hipertensão intracraniana
- Hemorragias
- Alteração da consciência
- Convulsões
- Fraqueza progressiva

Fisiopatologia da Malária grave



Diagnóstico

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

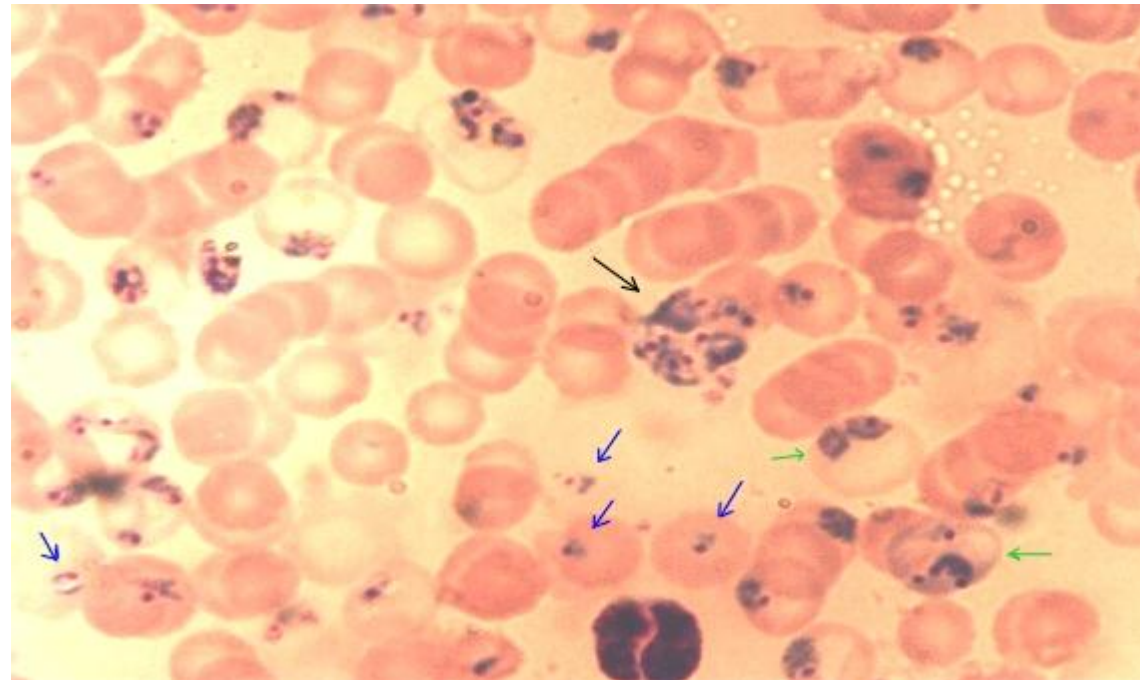


Gota Espessa



Coleta: Punção digital

Coloração: Método de Walker ou Giemsa



Gota Espessa

- Detecta acima de 100 parasitas/ mm³ de sangue
- Capaz de diferenciar espécies
- Análise semiquantitativa (densidade)

Número de parasitos contados/ campo	Parasitemia qualitativa	Parasitemia quantitativa (por mm ³)
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



Diagnóstico diferencial

- Doença Aguda febril:

- Influenza

- Dengue

- Febre amarela

- Endocardite

- Hepatite

- Leptospirose

- Doença Crônica

- Esquistossomose

- Hepatopatias crônicas

- Calazar

- Linfomas

Diagnóstico diferencial

Doença aguda e no período de estado

Influenza	Dengue
Febre amarela	Febre tifóide
Hepatite viral	Doença de Chagas aguda
Leptospirose	Sepse bacteriana
Anemias hemolíticas	Linfomas e leucemias agudas

Formas crônicas

Hepatite viral crônica
Leishmaniose visceral
Esquistossomose
Linfomas
Leucemia mielóide crônica

Tratamento

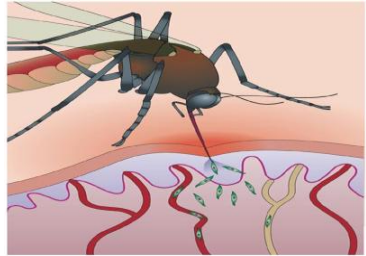
Tratamento

- 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

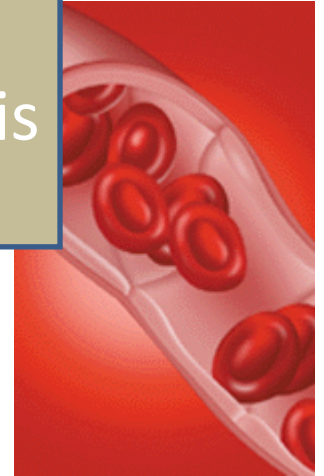
Tratamento

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

Tratamento



Esporozoítas



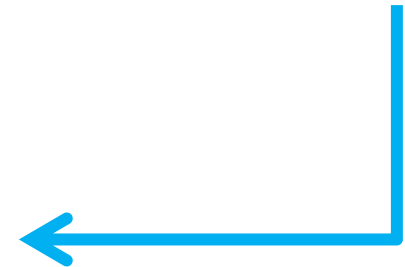
Merozoíta Hepático

- Hipnozoítas (*P. vivax e ovale*)

Merozoíta hemático



Gametócitos



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 malariae*, *P. vivax* ou *P. ovale* (Gestante/ Cça < 6 m)

Idade/ Peso	Número de comprimidos por dia		
	Cloroquina		
	1º dia	2º dia	3º dia
< 6 meses 1-4 kg	1/4	1/4	1/4
6-11 meses 5-9 kg	1/2	1/4	1/4
1-3 anos 10-14 kg	1	1/2	1/2
4-8 anos 15-24 kg	1	1	1
9-11 anos 25-34 kg	2	2	2
12-14 anos 35-49 kg	3	2	2
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	3	3

Tratamento

- Plasmodium falciparum
 - Coarten[®] (artemeter + Lufantrina)

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

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

Tratamento

- Plasmodium falciparum
 - Artesunato + mefloquina

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

- *P. falciparum* + (*P. vivax* ou *P. ovale*)

Idade/ Peso	Esquema para <i>P. falciparum</i>	Número de comprimidos por dia			
		Primaquina			
		4º dia	5º dia	6º dia	7º ao 10º dias
6-11 meses 5-9 kg	Artemeter + Lumefantrina (Tabela 5)	Infantil	Infantil	Infantil	Infantil
1-3 anos 10-14 kg		1	1	1	1/2
4-8 anos 15-24 kg		2	2	2	2
Idade/ Peso	ou	4º dia	5º dia	6º dia	7º ao 10º dias
9-11 anos 25-34 kg	Artesunato + Mefloquina (Tabela 6)	Adulto	Adulto	Adulto	Adulto
12-14 anos 35-45 kg		1	1	1	1
≥ 15 anos ≥ 50 kg		2	2	2	2

Tratamento

- P. Falciparum (não complicada em gestante cça < 6 meses)

Idade/ Peso	Número de comprimidos ou dose por dia		
	1º, 2º e 3º dias		4º e 5º dias
	Quinina	Clindamicina	Clindamicina
< 6 meses* 1-4 kg	1/4 (manhã) 1/4 (noite)	1/4 (manhã) 1/4 (noite)	1/4 (manhã) 1/4 (noite)
Gestantes 12-14 anos (30-49 kg)	1 e 1/2 (manhã) 1 (noite)	1/2 (6 em 6 horas)	1/2 (6 em 6 horas)
Gestantes ≥ 15 anos (≥ 50 kg)	2 (manhã) 2 (noite)	1 (6 em 6 horas)	1 (6 em 6 horas)

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

- Objetivo:
 - Evitar que o paciente morra
 - Antimaláricos + Medidas de suporte a vida
- Esquemas de Tratamento (*P. Falciparum*):
 - Esquema 1:
 - Artesunato (EV): ataque + manutenção 6 dias +
 - Clindamicina (EV): EV por 7 dias
- Paciente em condição de deglutir pode usar (VO)

Tratamento

- Esquemas de Tratamento (*P. Falciparum*):
 - Esquema 2:
 - Artemeter (IM): ataque + manutenção 4 dias +
 - Clindamicina (EV) por 7 dias
 - Esquema Gestantes e Cças < 6 meses
 - Quinina (EV) ataque + manutenção por 7 dias
 - Clindamicina (EV) por 7 dias

Avaliando a Resposta Terapêutica

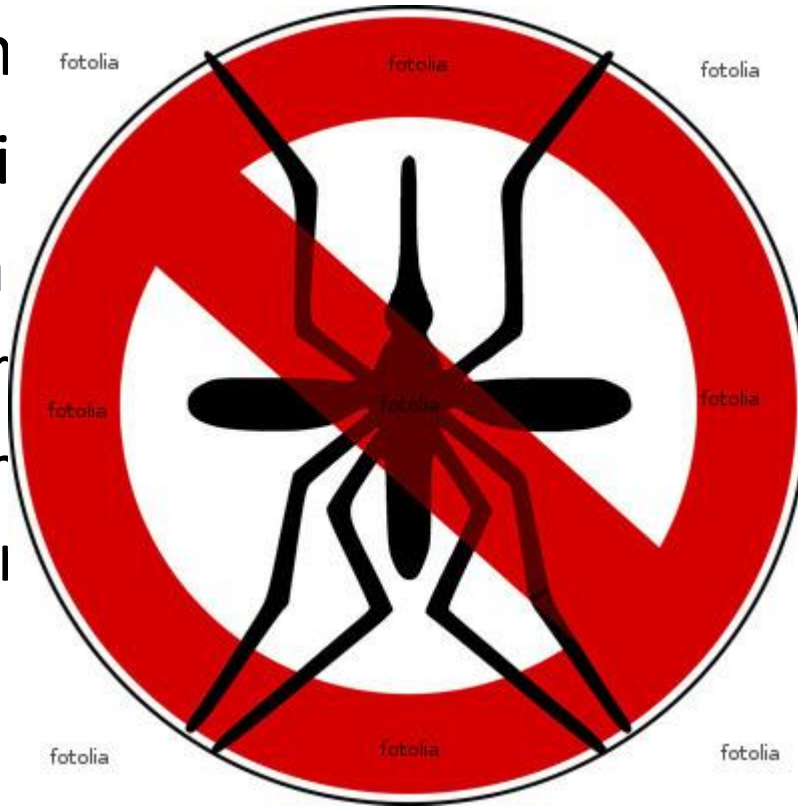
- Evolução Clínica e Parasitológica
 - Clínica:
 - ↓ Febre e melhora do estado geral
 - Parasitológica
 - Negativação da pesquisa de hematozoários
 - LVC: D2, 4, 7, 14, 21, 28 dias (após início tratamento)



Prevenção

Prevenção e Controle

- Até 1992, os princípios da erradicação da malária baseavam-se em:
 - Transmissão da doença :
 - Transmissor: mosquito
 - Reservatório: humano
 - Ciclo de vida: 10 dias
 - Transmissão: através da picada
 - Prevenção: uso de repelentes, mosquiteiros, etc.
 - Tratamento: medicamentos antipalúdicos
 - Diagnóstico: exames de sangue
 - Controle: eliminação dos criadouros
 - Existe intervenção na transmissão da doença que pode ser feita na comunidade



Prevenção e Controle

- Após 1992, OMS sugere novos princípios :
 - Foco:
 - Atenção ao doente e não mais no combate ao mosquito
 - Prevenir casos graves e mortes
- Enfim:
 - Eliminar ou reduzir o risco de morrer e adoeecer por malária

Prevenção e Controle

- Estratégias Adotadas:
 - Diagnóstico oportuno e tratamento imediato
 - Planejamento e execução de medidas antivetoriais seletivas
 - Detectar epidemias e combate efetivo para evitar dispersão da doença
 - Avaliação contínua da situação da malária no Brasil

Prevenção e Controle

- Vacina:
 - Possíveis alvos:
 - Esporozoítas/ formas teciduais hepáticas (pré eritrocíticas)
 - Bloquearia infecção
 - Merozoítas (formas assexuadas hemáticas)
 - Bloquearia a doença
 - Gametócitos (formas sexuadas)
 - Bloquearia a transmissão

Prevenção e Controle

- Vacina:
 - Ainda não existe vacina eficaz disponível
 - Grandes desafios:
 - Alta complexidade do plasmódio
 - Identificar Ag efetivo para imunogenicidade
 - Necessidade de adjuvantes potentes, etc.
 - Estudos em desenvolvimento

Prevenção:

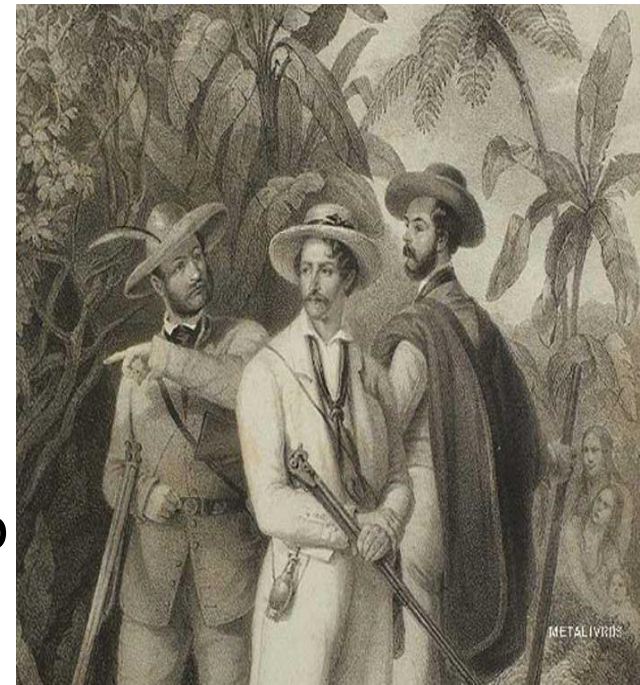
Orintações aos viajantes/moradores

- Proteção contra picadas de insetos
 - Evitar horários de maior exposição ao mosquito
 - Por -do -sol ao amanhecer
 - Uso de roupas claras e de manga longa
 - Medidas de barreira
 - Uso de repelente a base de DEET (N-N-dietilmetatoluamida)
- Quimioprofilaxia

Prevenção em Viajantes

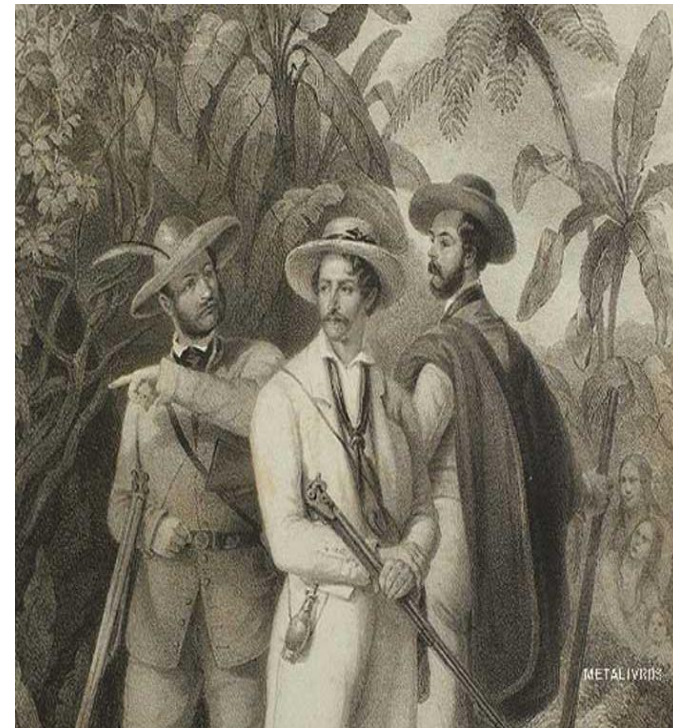
Quimioprofilaxia

- 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

