

Malária

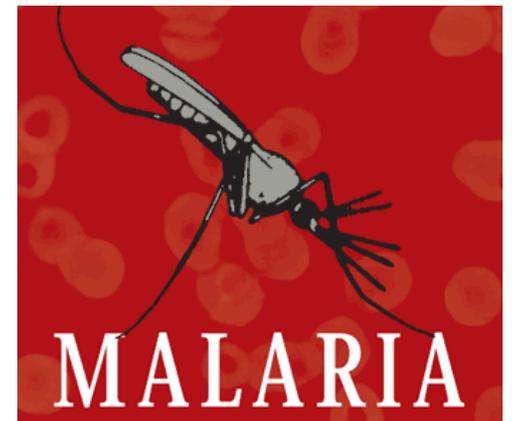
Valdes Roberto Bollela

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*



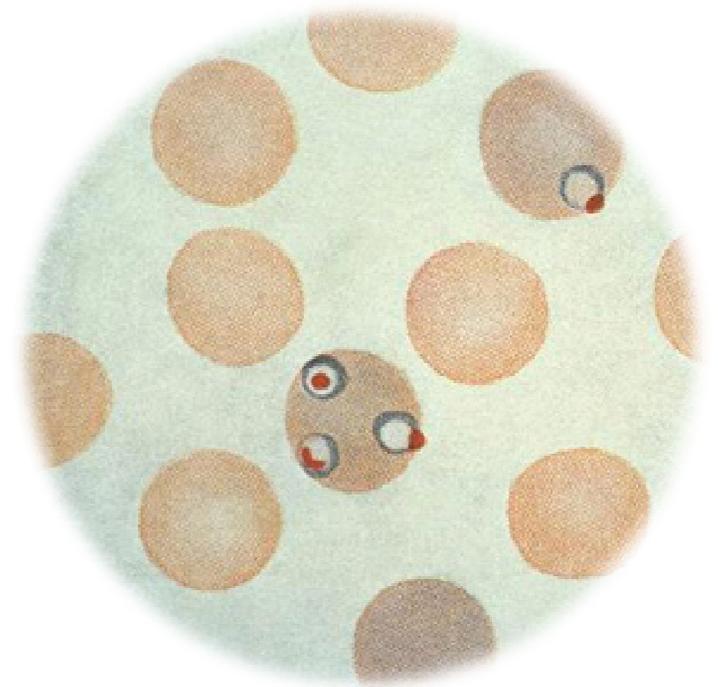
Introdução

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

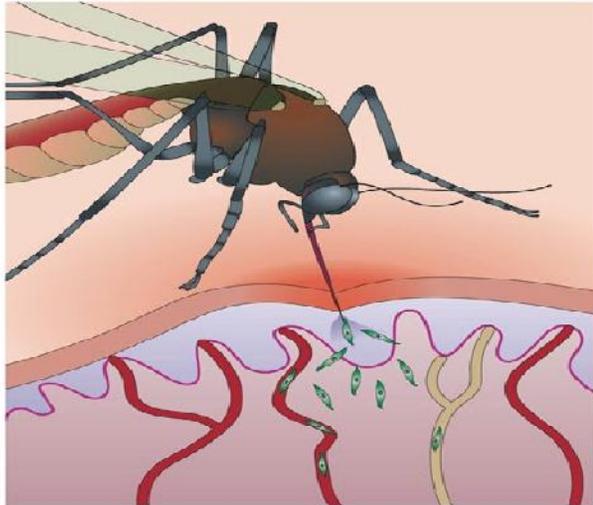


Etiologia

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

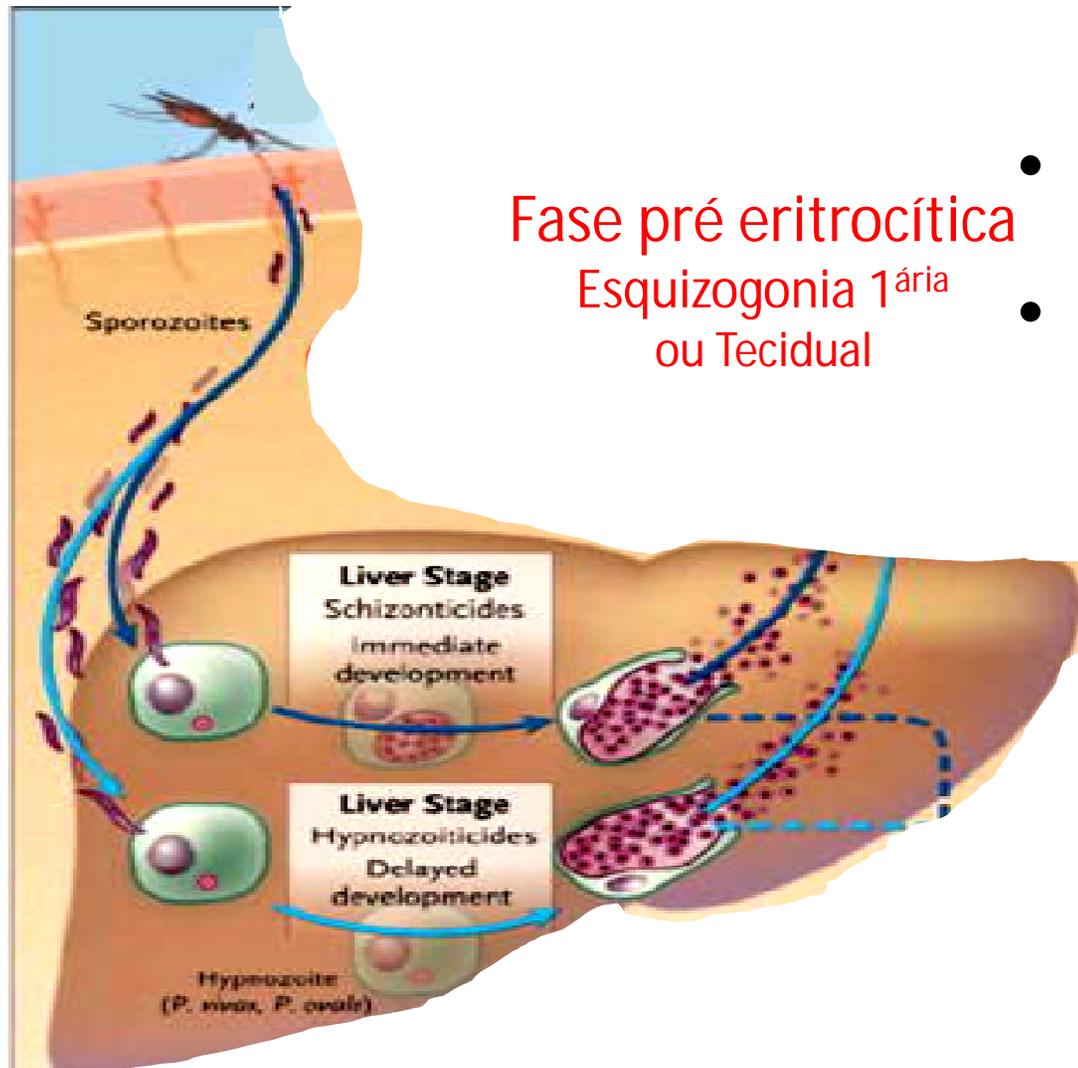


Ciclo Vital do Plasmodio



Infecção

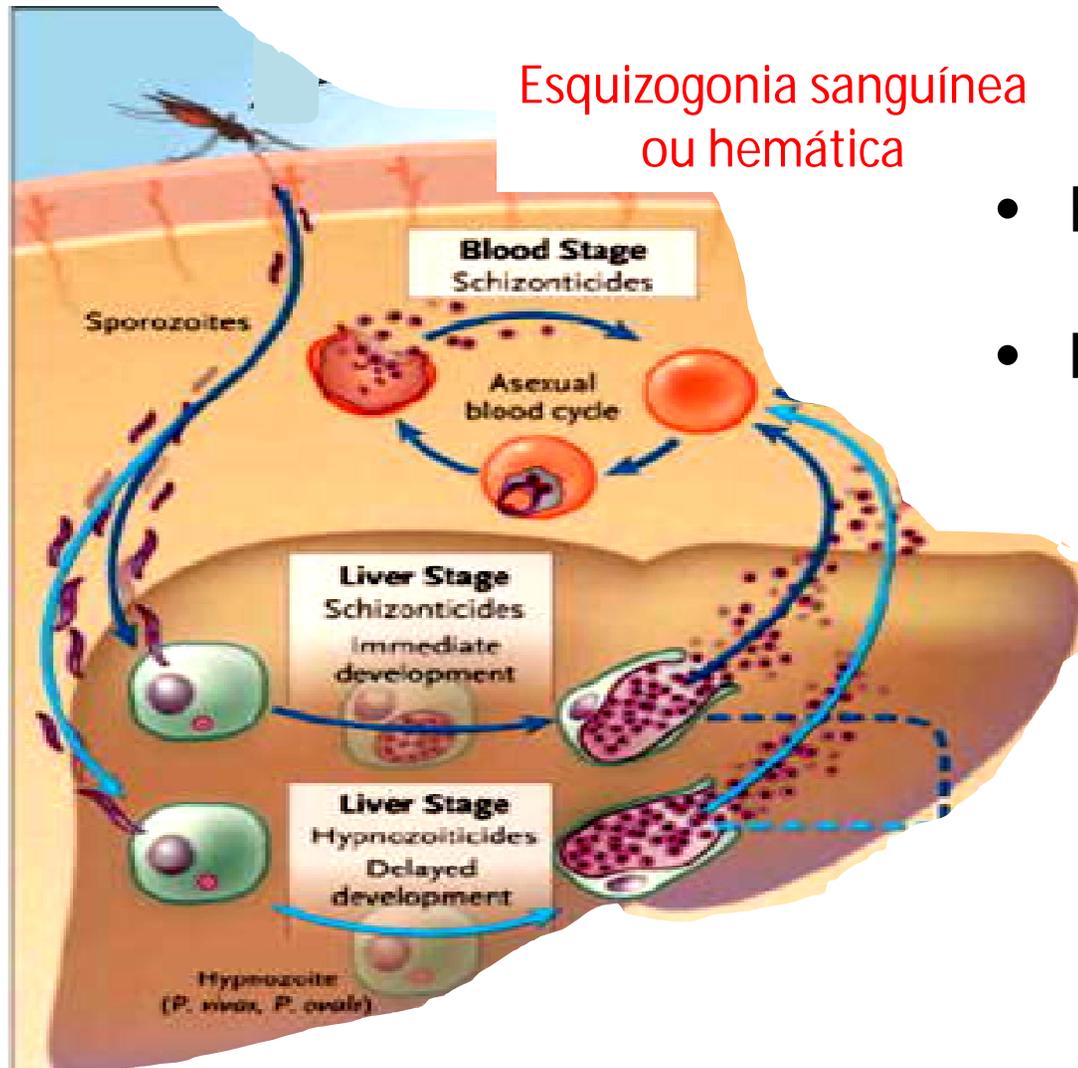
Ciclo Vital do Plasmodio



Fase pré eritrocítica
Esquizogonia 1^ªria
ou Tecidual

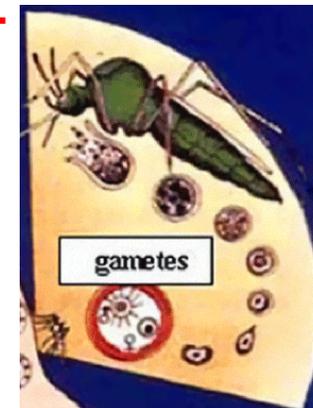
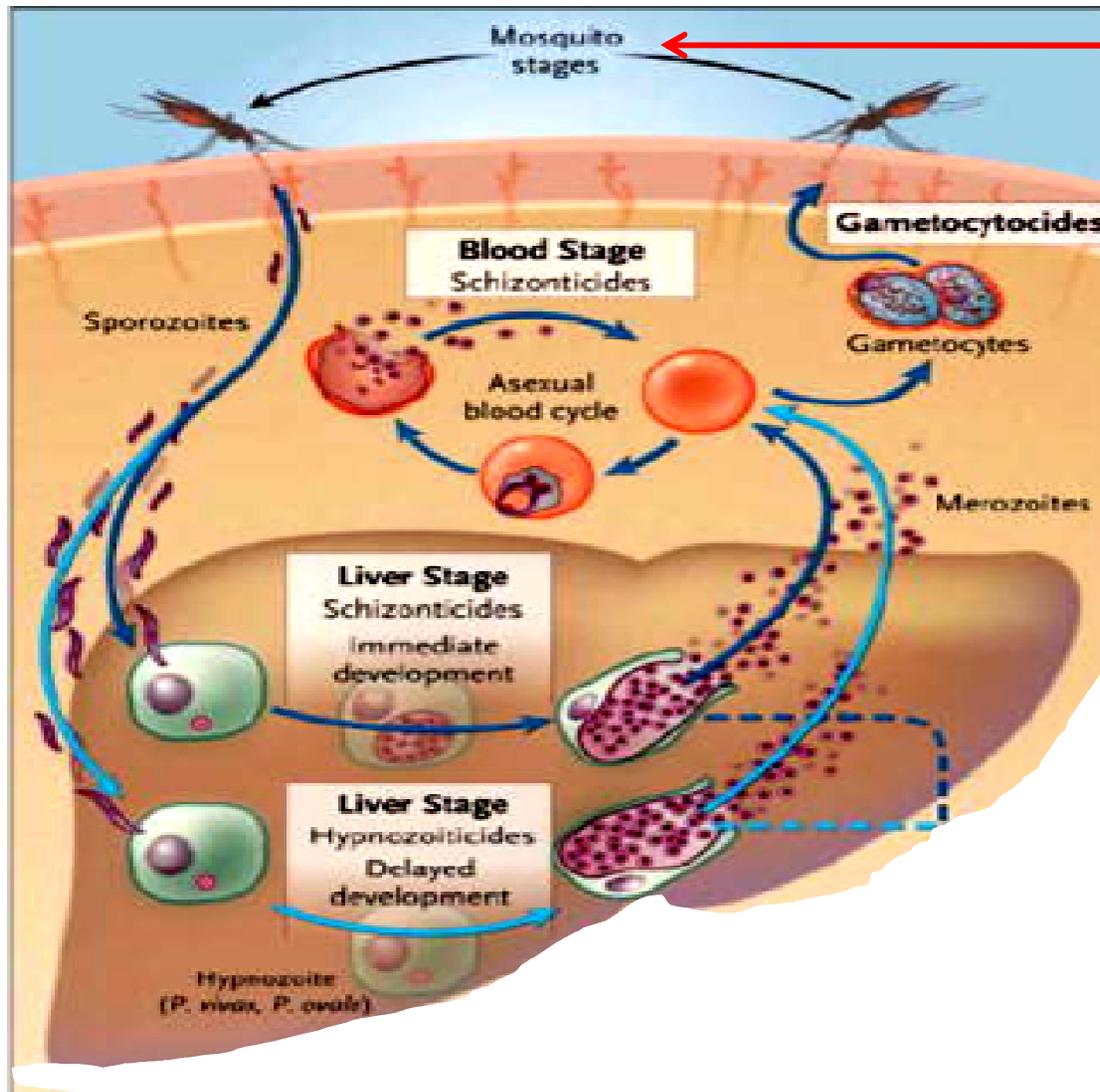
- Esporozoítas
- Estágio hepático
 - 6 a 15 dias
 - Esquizontes teciduais
 - Desenvolvimento Imediato
 - Hipnozoítas
 - Libera merozoítas

Ciclo Vital do Plasmodio



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

Ciclo Vital do Plasmodio



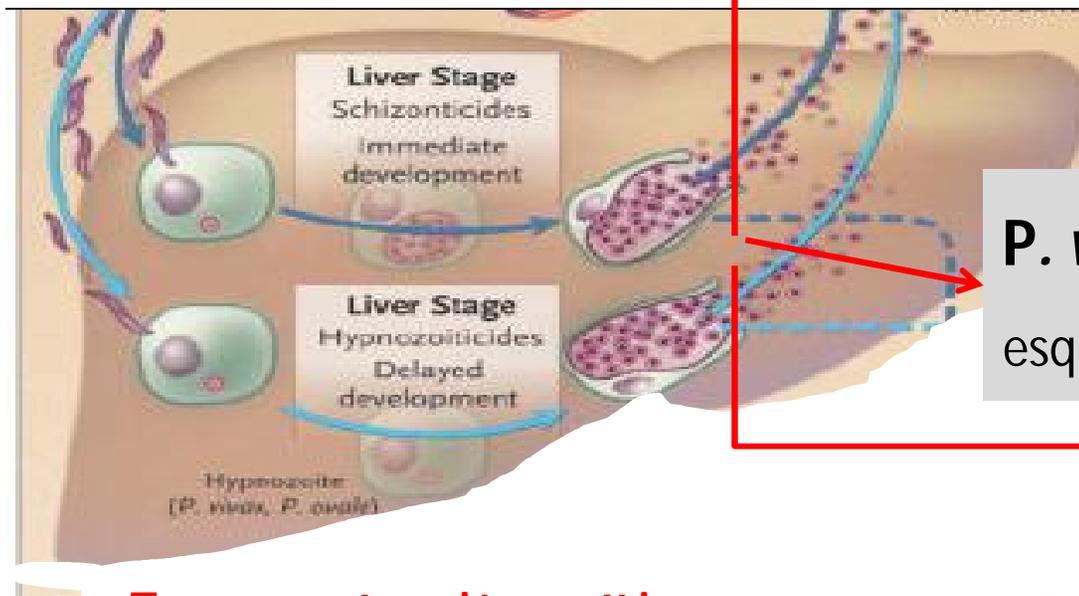
- Merozoíta hemático
 - Infecta outras hemácias
 - Diferencia em gametócito
- Ciclo esporogônico no mosquito
 - Sexuado
 - 8 a 15 dias

Ciclo Vital - Parasitemia

P. falciparum: 40.000 merozoítas após esquizogonia tecidual

P. vivax : até 10.000 merozoítas após esquizogonia tecidual

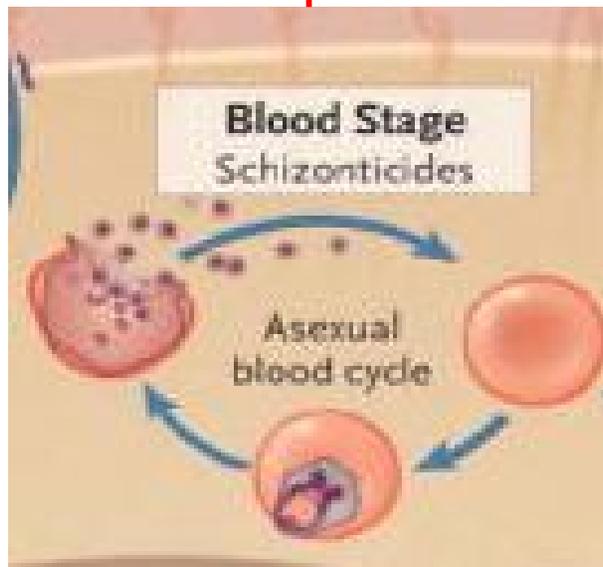
P. malariae: 15.000 merozoítas após esquizogonia tecidual



Fase pré eritrocítica
Esquizogonia 1^{ária}
ou Tecidual

Ciclo Vital - Parasitemia

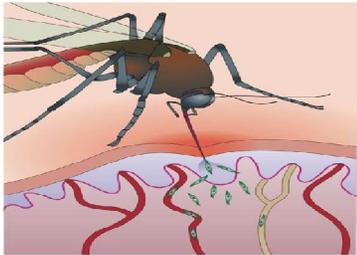
P. falciparum: até 1.000.000 parasitas por mm³ de sangue



Esquizogonia sanguínea
ou hemática

P. vivax : 10.000 a 20.000 parasitas por mm³ de sangue

Formas Evolutivas

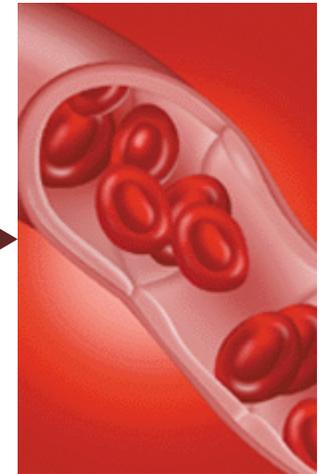


Esporozoítas



Merozoíta Hepático

- Hipnozoítas (*P. vivax* e *ovale*)

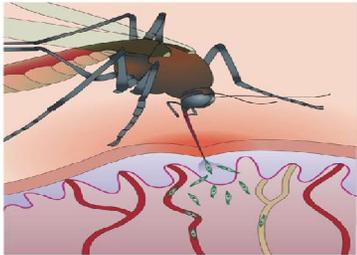


Merozoíta hemático



Gametócitos

Formas Evolutivas



Esporozoítas

**Esquizogonia
Tecidual**

a Hepático

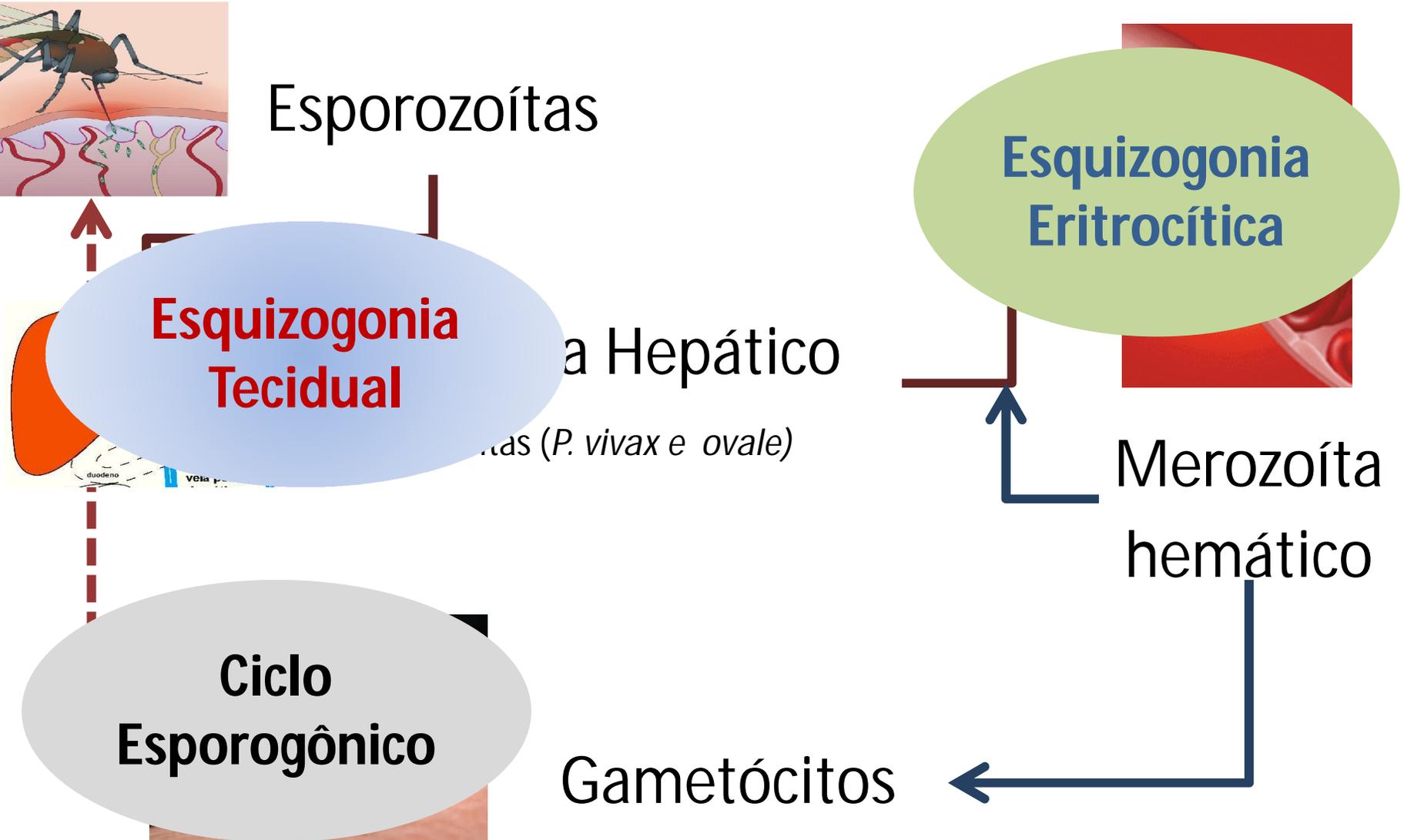
tas (*P. vivax* e *ovale*)

**Esquizogonia
Eritrocítica**

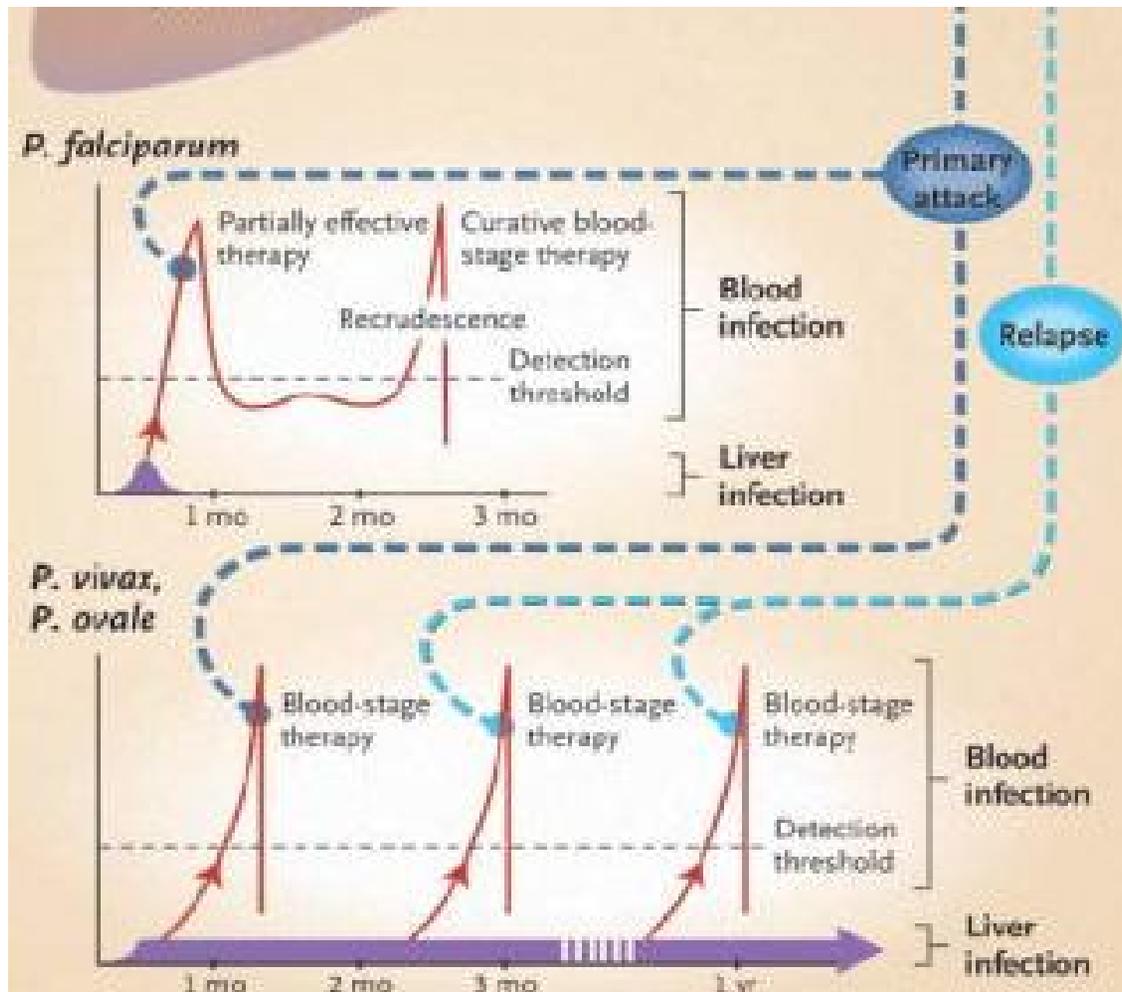
Merozoíta
hemático

**Ciclo
Esporogônico**

Gametócitos

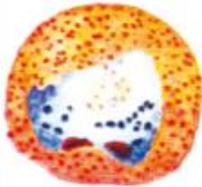
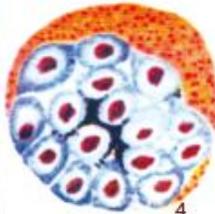
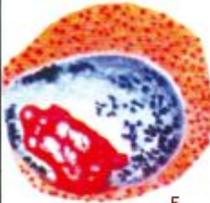
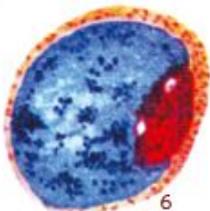
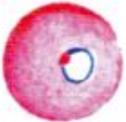
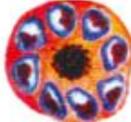
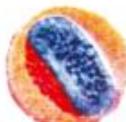
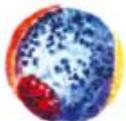


Recorrências



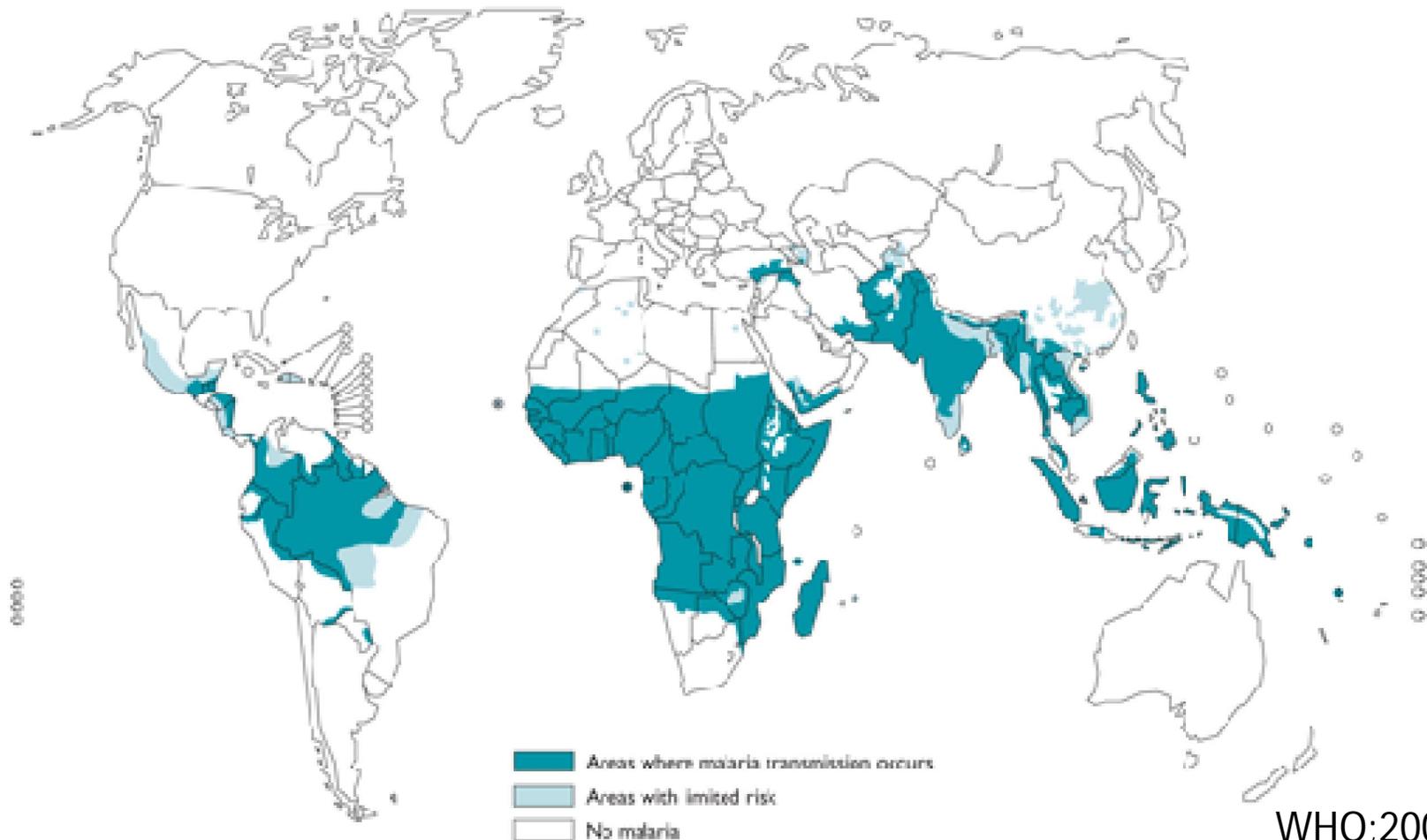
New England Journal of Medicine. 349(16)
:1496-1498, October 16, 2003.

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

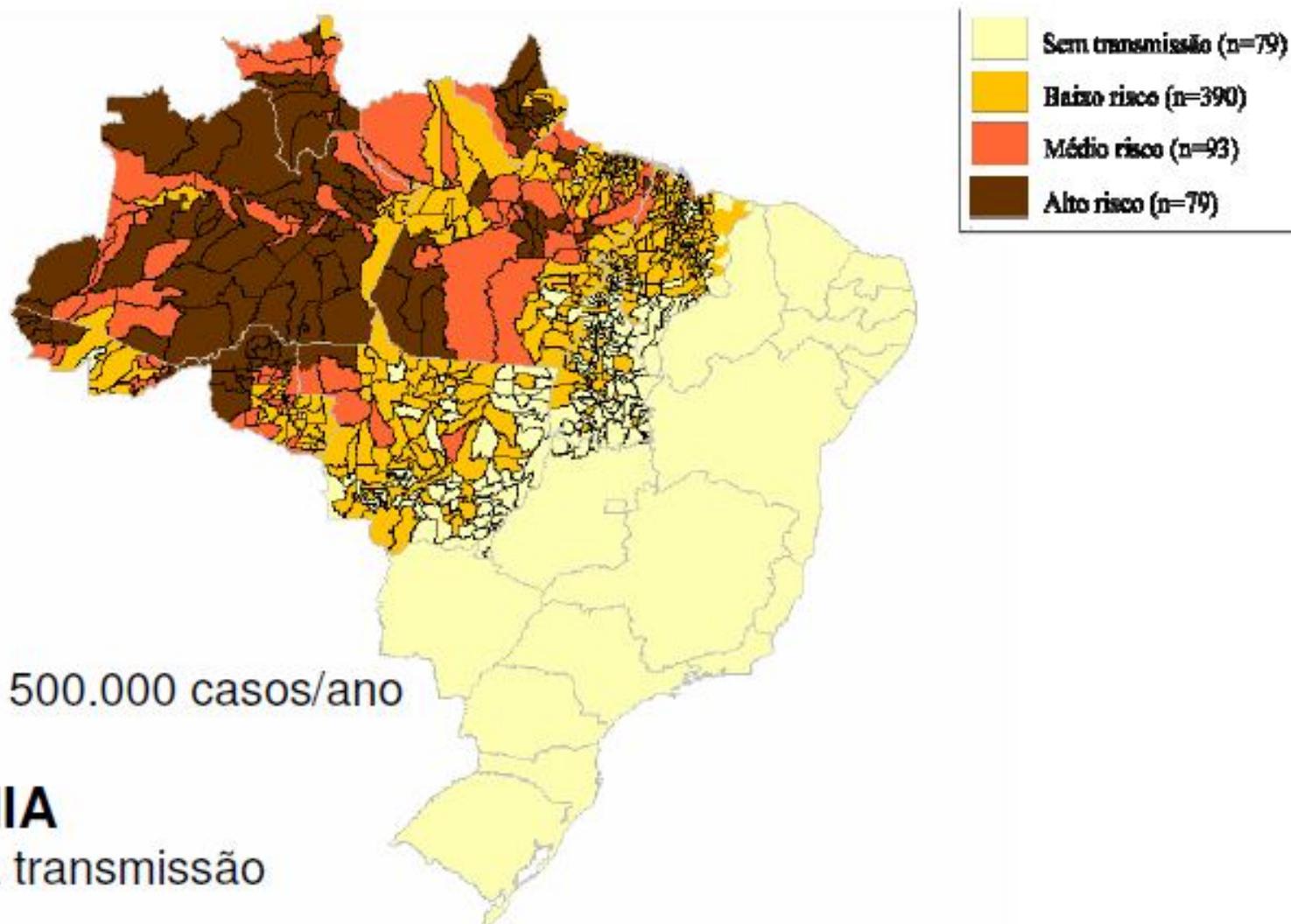
Epidemiologia

Malaria, 2006



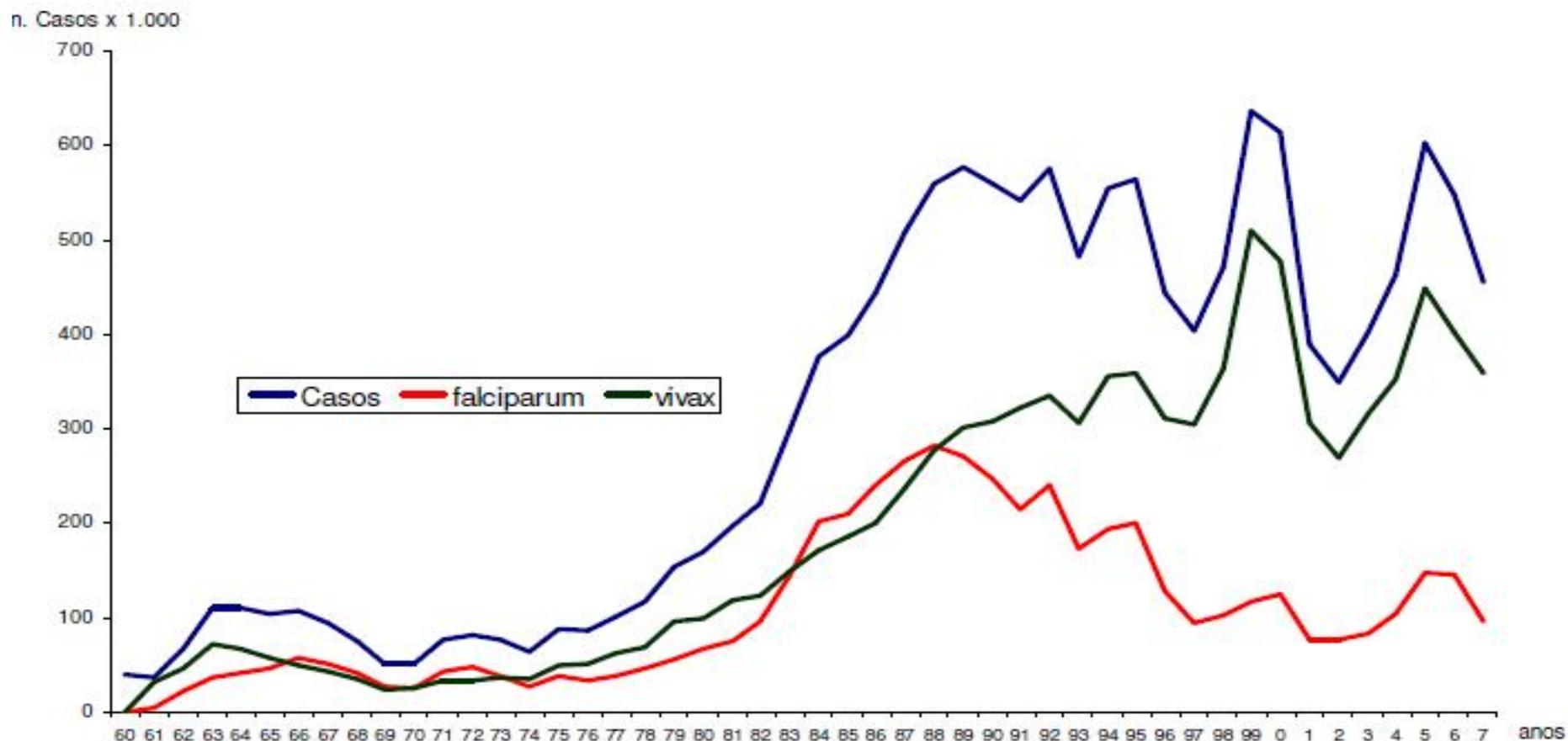
WHO;2007

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



Fonte: Sivep - malária – em 03.04.2008. Dados sujeitos a alteração

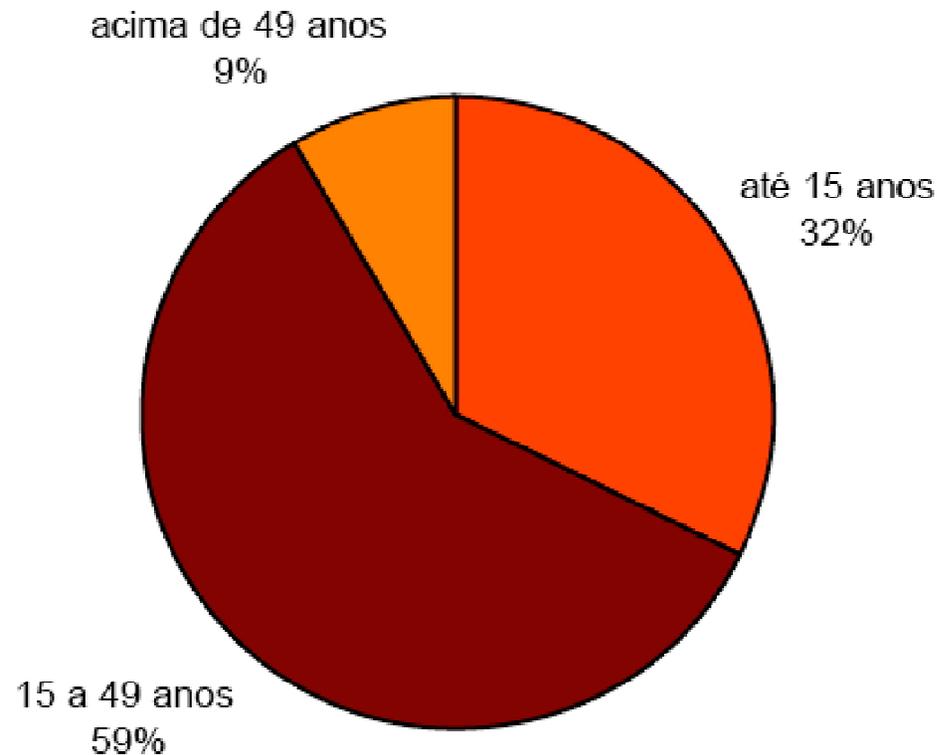
Evolução Malária Brasil (1960-2007)



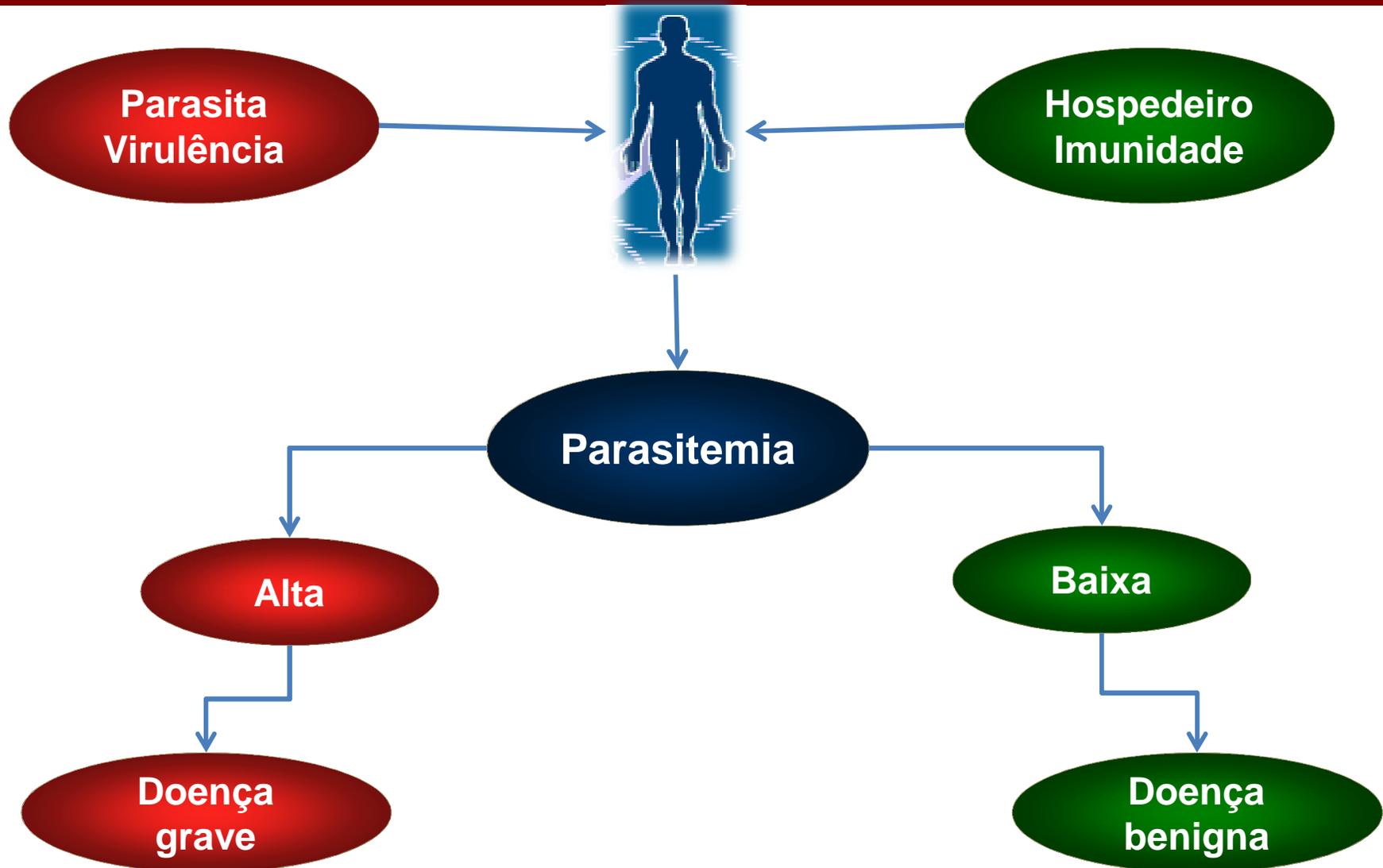
Fonte: SIMAL/SIVEP/CGPNCM/DIGES/SVS/MS – atualizado em 03.04.2008

Faixa Etária

Faixa Etária Casos Malária na Amazônia Legal



Patogênese



Fisiopatogenia

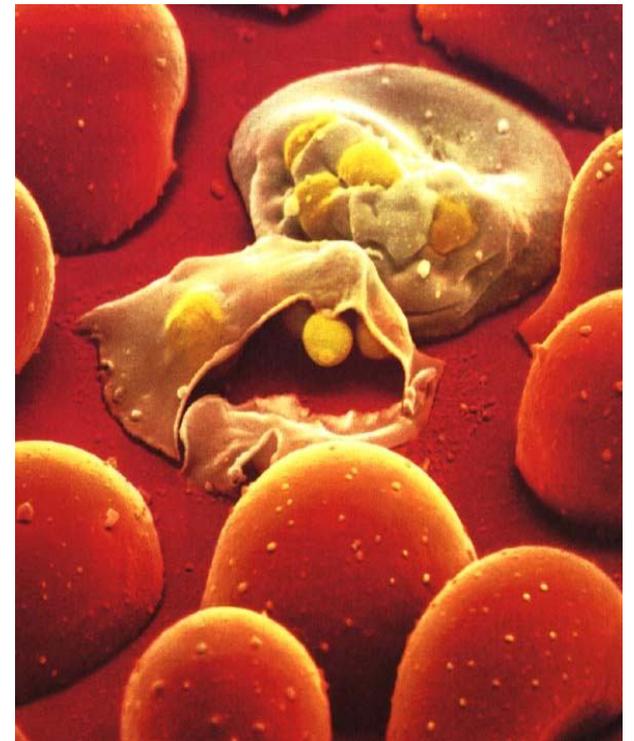
- Imunidade
 - Inata:
 - Pouco efetiva
 - Adaptativa
 - Resposta humoral e celular
 - Específica
 - Temporária → Não protetora
 - Aquisição lenta
 - Pessoas vulneráveis (↓ imunidade – grávidas, cças < 6 meses)

Fisiopatogenia

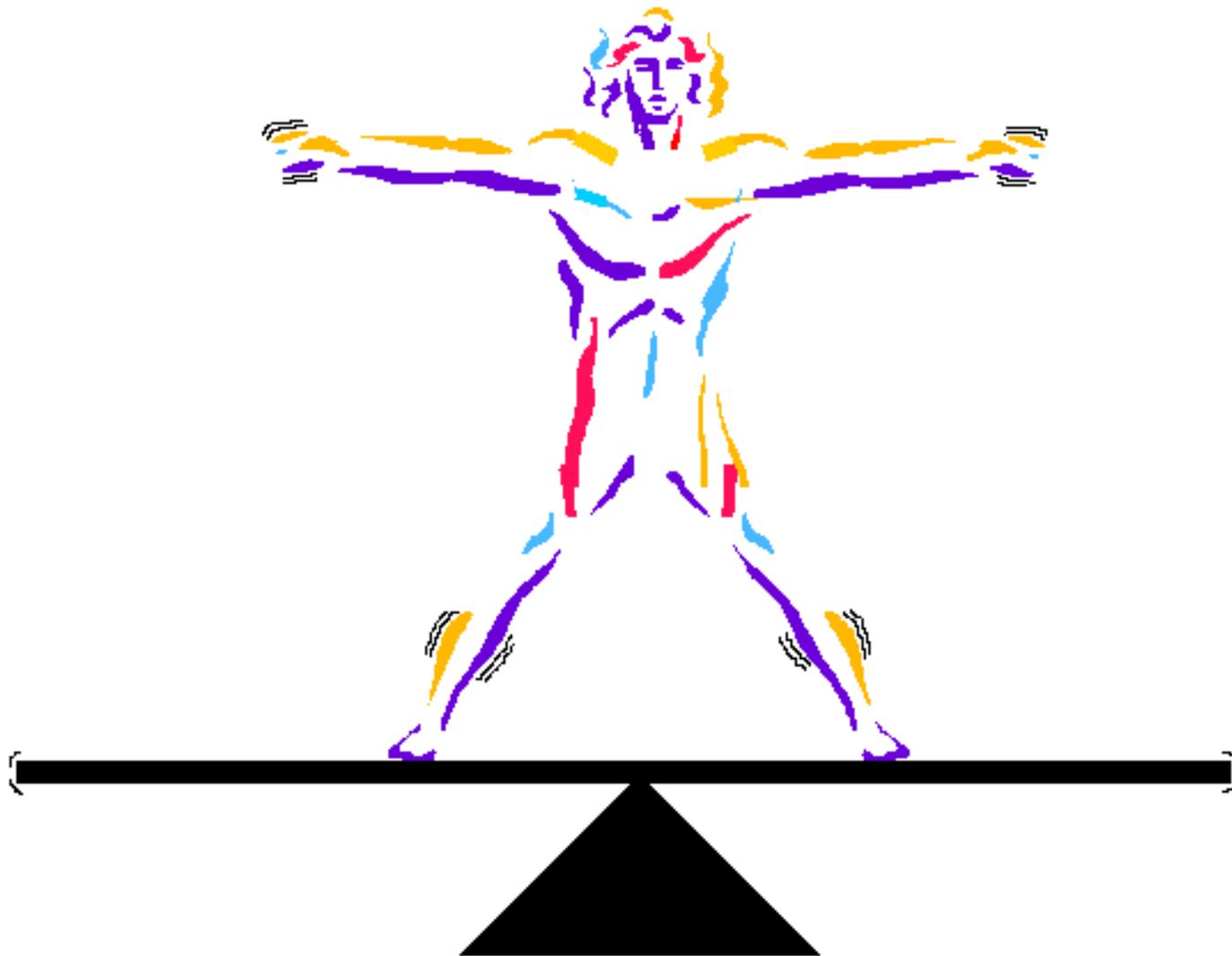
- Virulência parasitária
 - Efeito lítico direto na hemácia
 - *P. vivax* – hemácias jovens
 - *P. malariae* – hemácias maduras
 - *P. falciparum* – qualquer hemácia
 - Alta parasitemia
 - Resposta imune
 - Citocinas

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

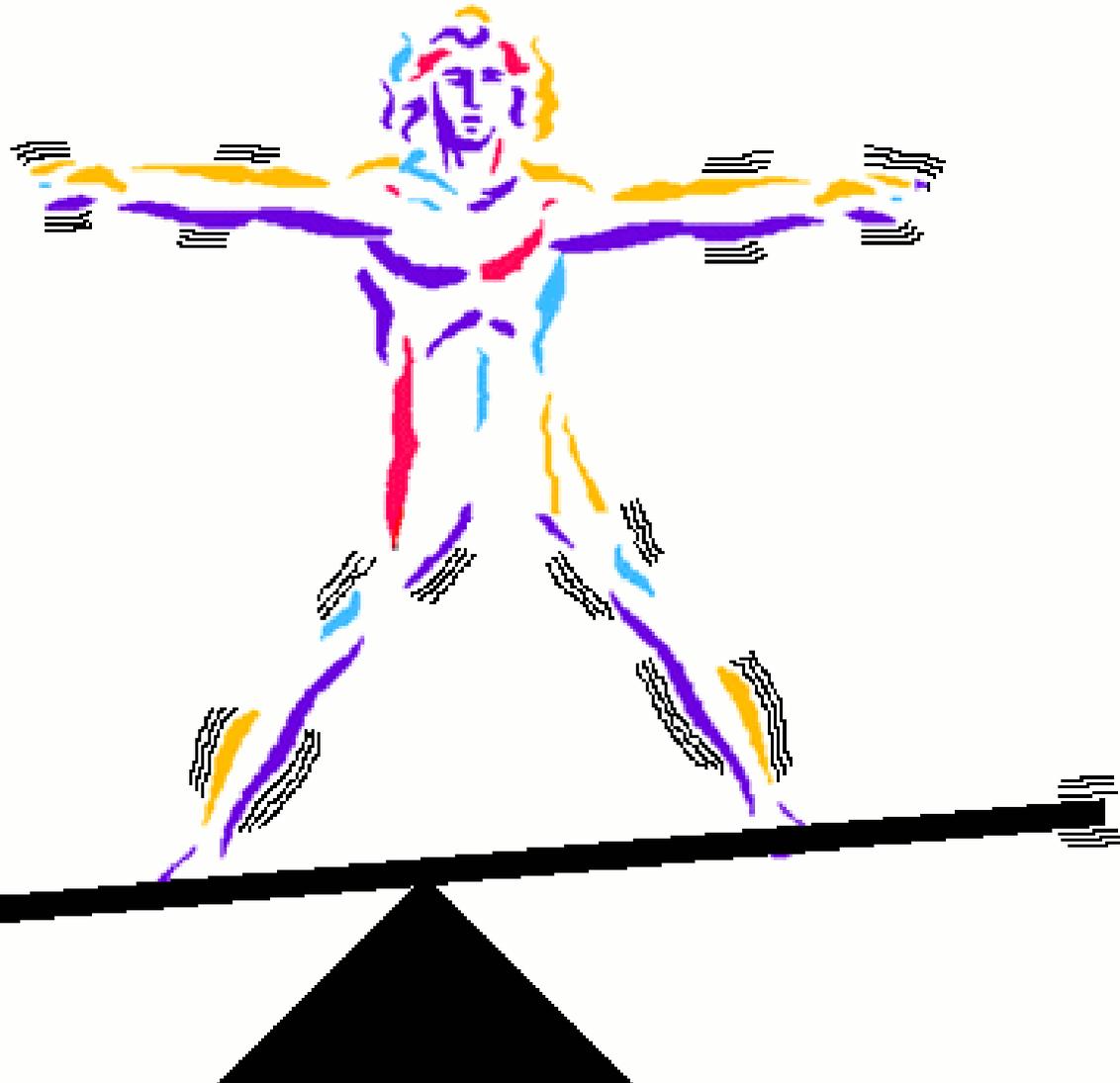


HOMEOSTASE

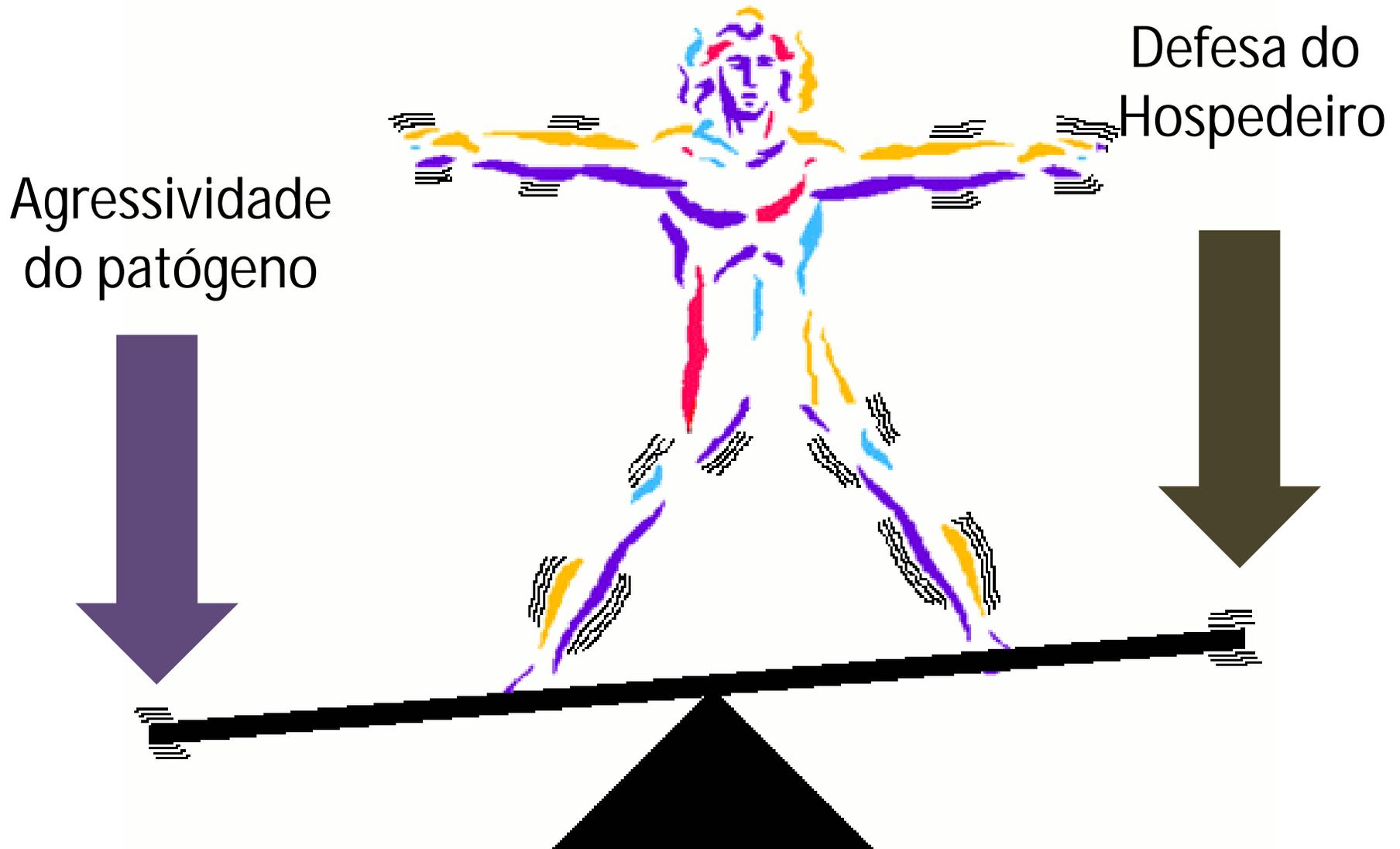


Interação Parasita Hospedeiro

Agressividade
do patógeno



Interação Parasita Hospedeiro



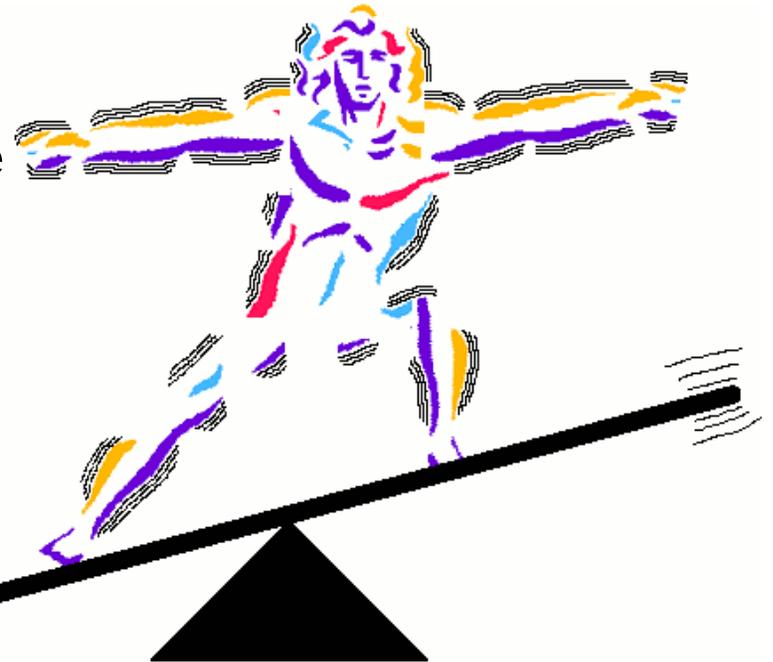
Infecção → Doença



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/mm³)
- 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/mm³
 - 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

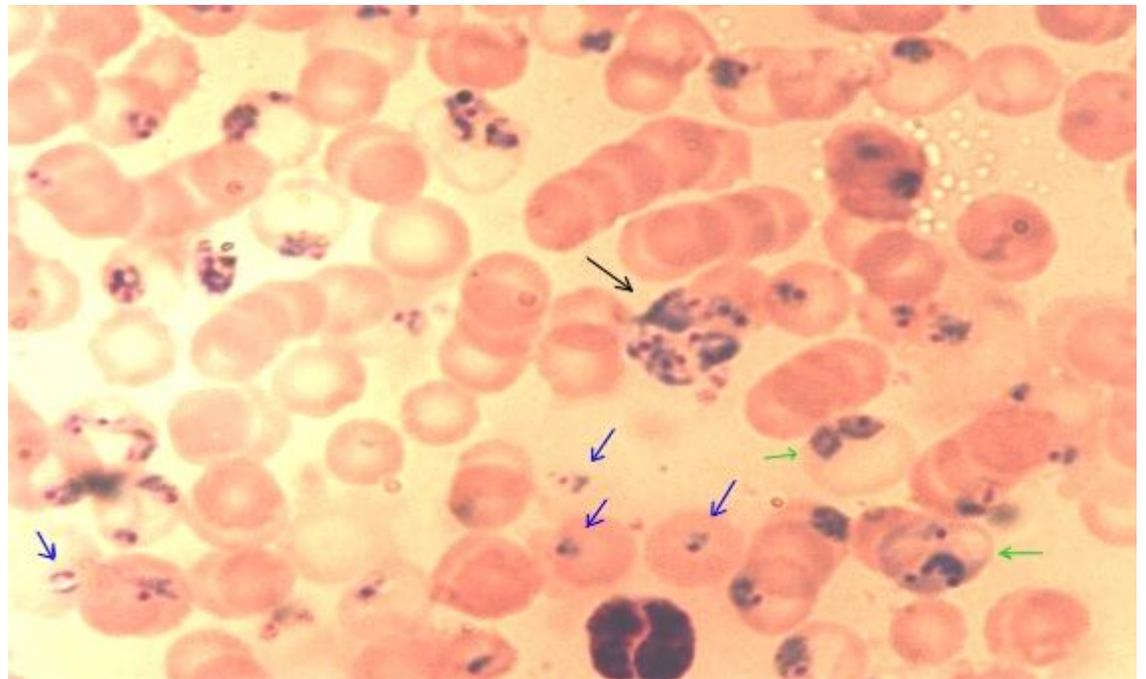


Gota Espessa



Coleta: Punção digital

Coloração: Método de Walker ou Giemsa



Gota Espessa

- Detecta acima de 100 parasitas/ 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



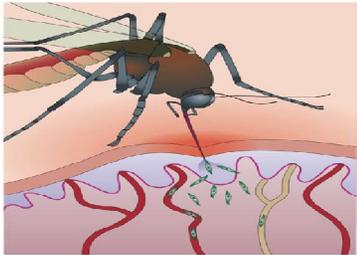
Tratamento

- 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

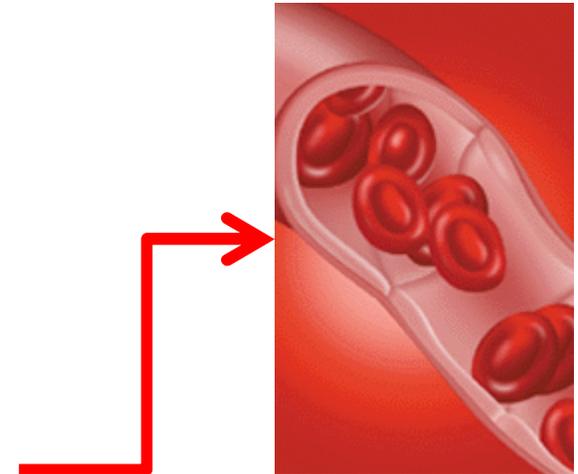


Esporozoítas



Merozoíta Hepático

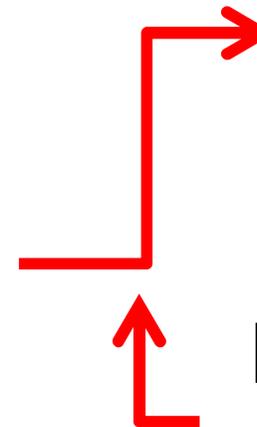
- Hipnozoítas (*P. vivax* e *ovale*)



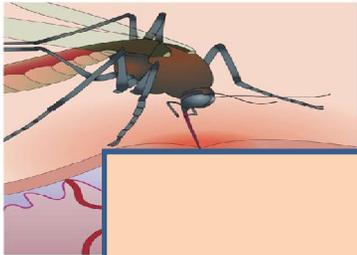
Merozoíta hemático



Gametócitos

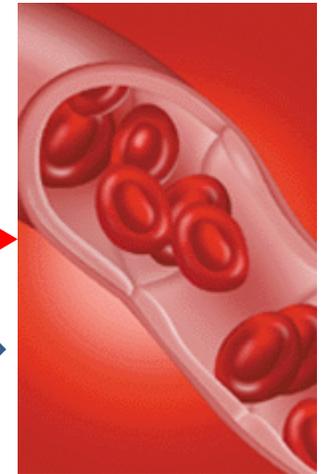


Ciclos Evolutivos



Esporozoítas

Esquizontícidas sanguíneas



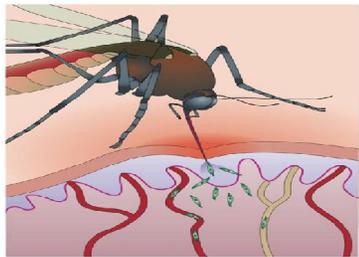
Merozoíta hemático

Cloroquina	Amodiaquina
Quinina	Mefloquina
Artemisina	Artesunato
Artemeter	Tetraciclina
Doxiciclina	Clindamicina

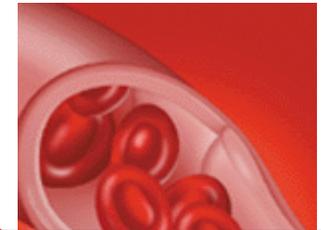
retócitos



Ciclos Evolutivos



Esporozoítas



Mer

Esquizontida Tecidual

- Hipnozoítas

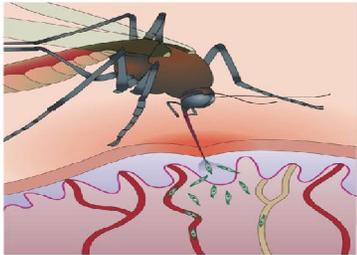
nematoc

Primaquina
Pirimetamina



Gametócitos

Ciclos Evolutivos

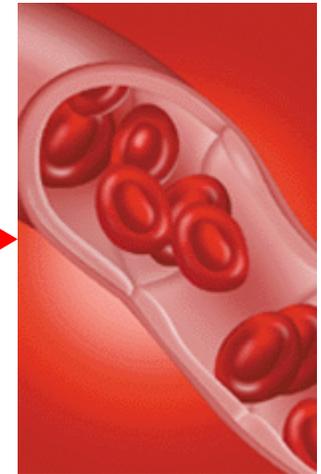


Esporozoítas

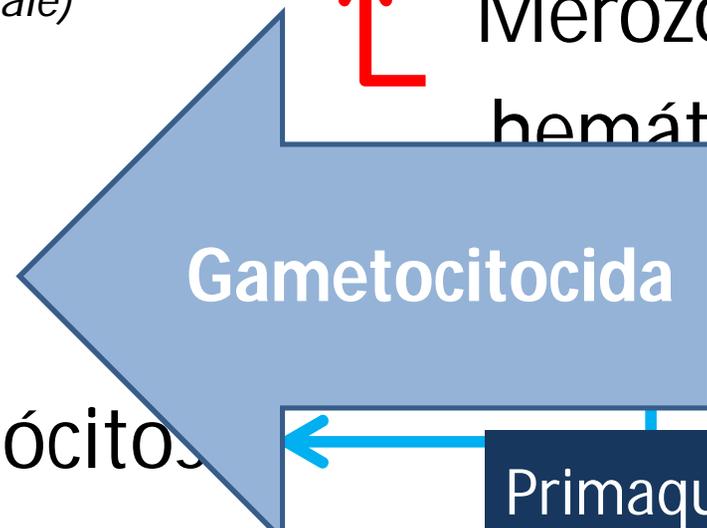


Merozoíta Hepático

- Hipnozoítas (*P. vivax* e *ovale*)



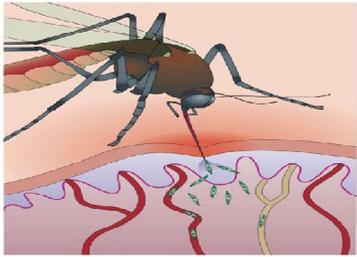
Merozoíta hemático



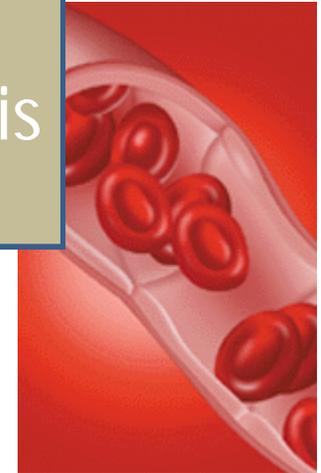
Gametócitos

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[®] (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.

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
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

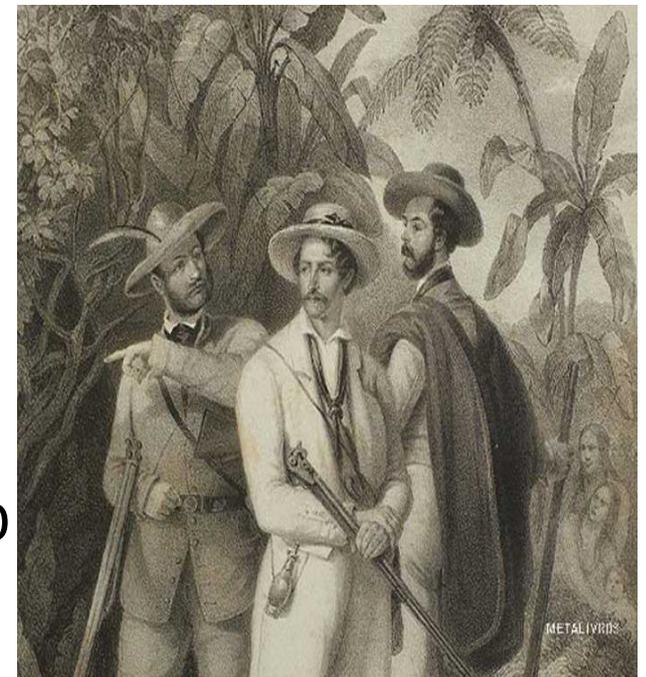
- Hiperpirexia (Temp. > 41°C)
- Convulsão
- Hiperparasitemia
(Contagem > 200.000/mm³)
- Convulsão
- Vômitos repetidos
- Oligúria
- Dispneia
- Anemia intensa
- Icterícia
- Hemorragias
- Hipotensão arterial

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)

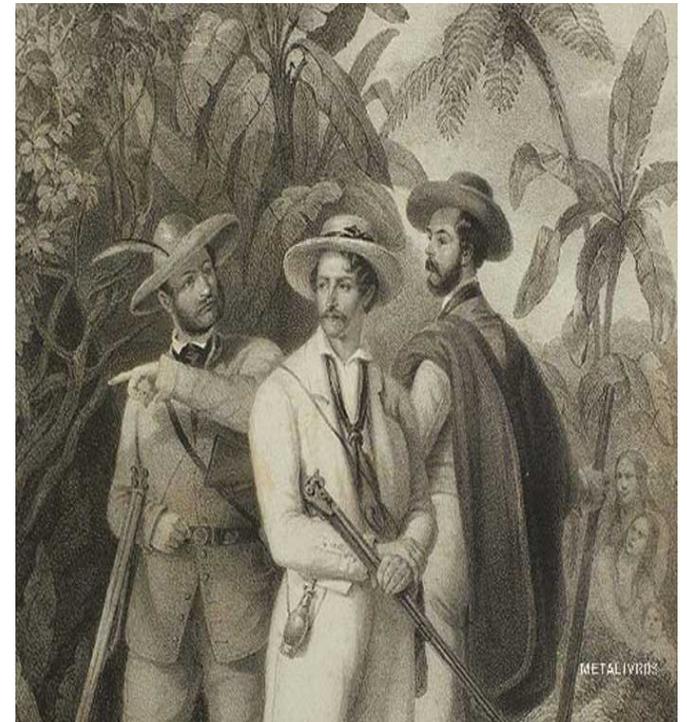
Prevenção em Viajantes

- 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