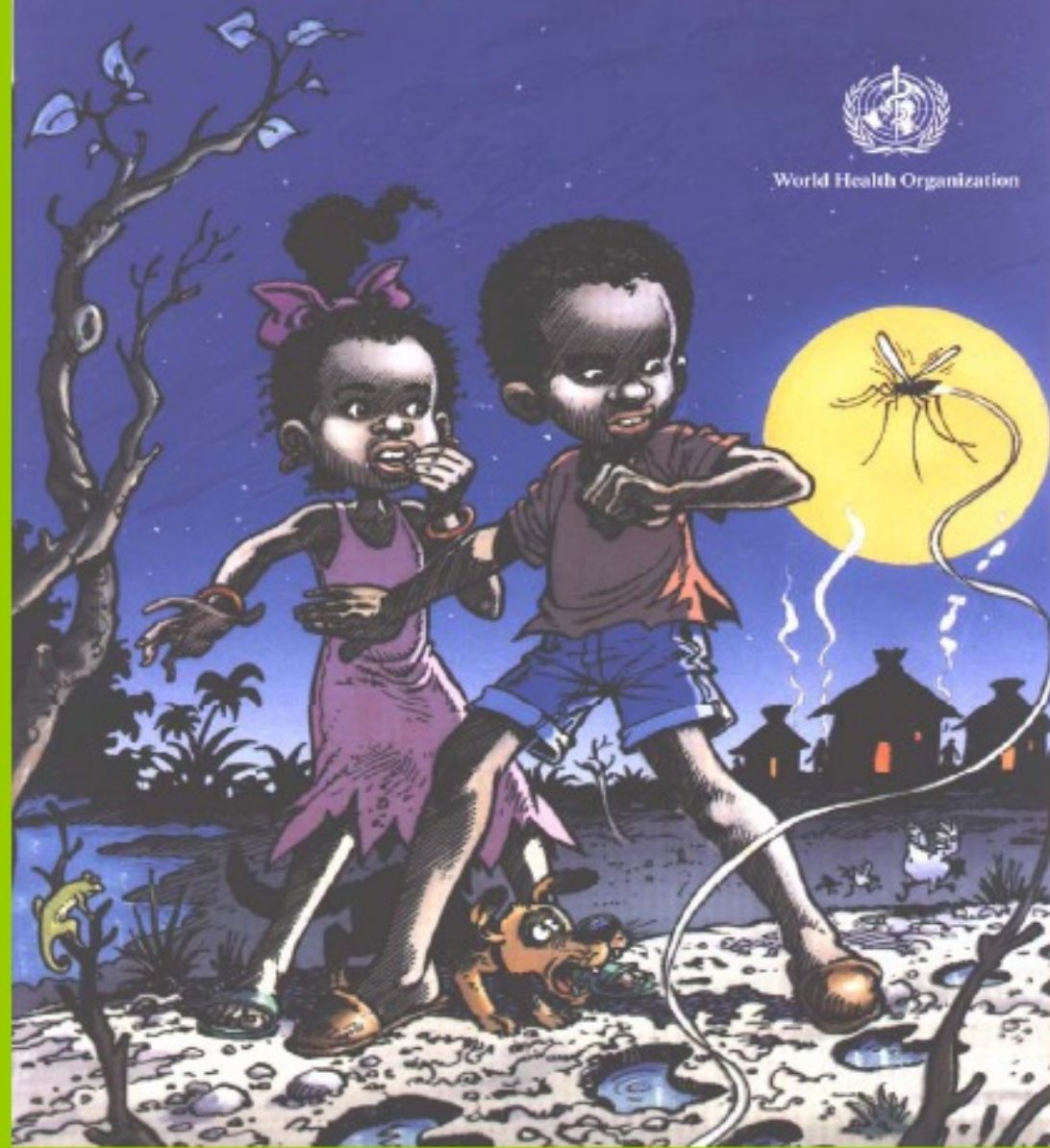


MALARIA

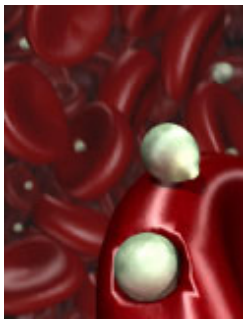


World Health Organization



✓ Enfoque desta aula:

- *Agente etiológico*
- *Histórico*
- *Epidemiologia*
- *Transmissão - Vetor*
- *Ciclo de vida*
- *Diferentes formas do parasita*
- *Patogenia*
- *Diagnóstico*
- *Tratamento*
- *Controle*
- *Desenvolvimento de uma vacina contra malária*



Malária é uma doença infecciosa causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium* e transmitida por mosquitos do gênero *Anopheles*.

✓ Há +100 espécies de plasmódios que parasitam mamíferos, aves e répteis.

Homem

- *P. falciparum*
- *P. vivax*
- *P. malariae*
- *P. ovale*

Mamíferos

Macacos

- *P. knowlesi*
- *P. cynomolgi*
- *P. simium*

Roedores

- *P. yoelii*
- *P. berghei*
- *P. chabaudi*

✓ Cinco espécies infectam o homem:



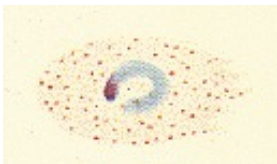
➤ *Plasmodium falciparum*



➤ *Plasmodium vivax*



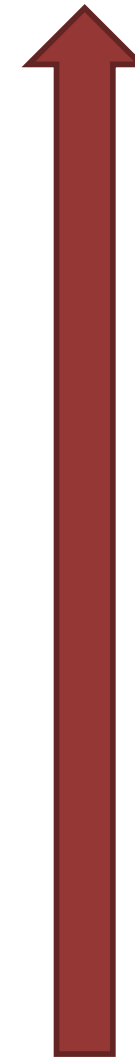
➤ *Plasmodium malariae*



➤ *Plasmodium ovale*



➤ *Plasmodium knowlesi*



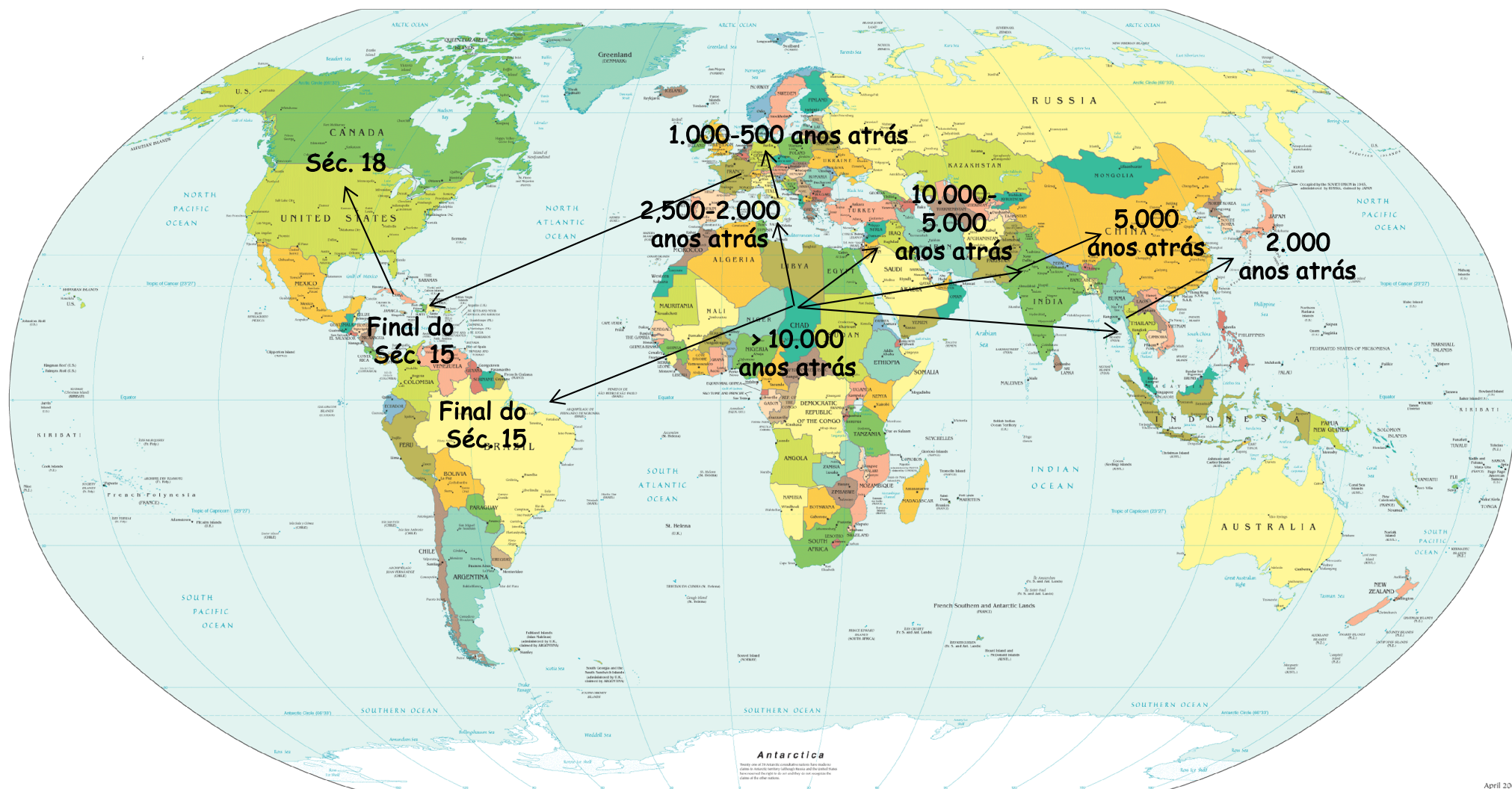
Doença mais frequente e mais grave

No Brasil

Doença menos frequente e menos grave

História

Dispersão da Malária



April 2007

Small text at the bottom right corner of the map.

História

Fatos relevantes

- 1880: Charles Laveran detecta e descreve o parasito da malária no sangue de um paciente febril (prêmio Nobel 1907).
- 1897: Ronald Ross - demonstra a transmissão da malária por mosquitos (prêmio Nobel 1902).
- 1898: Bignami, Bastianelli e Grassi - esclarecem o ciclo biológico do *Plasmodium* e demonstram a transmissão da malária humana pela picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles sp.*



Charles Louis
Alphonse
Laveran

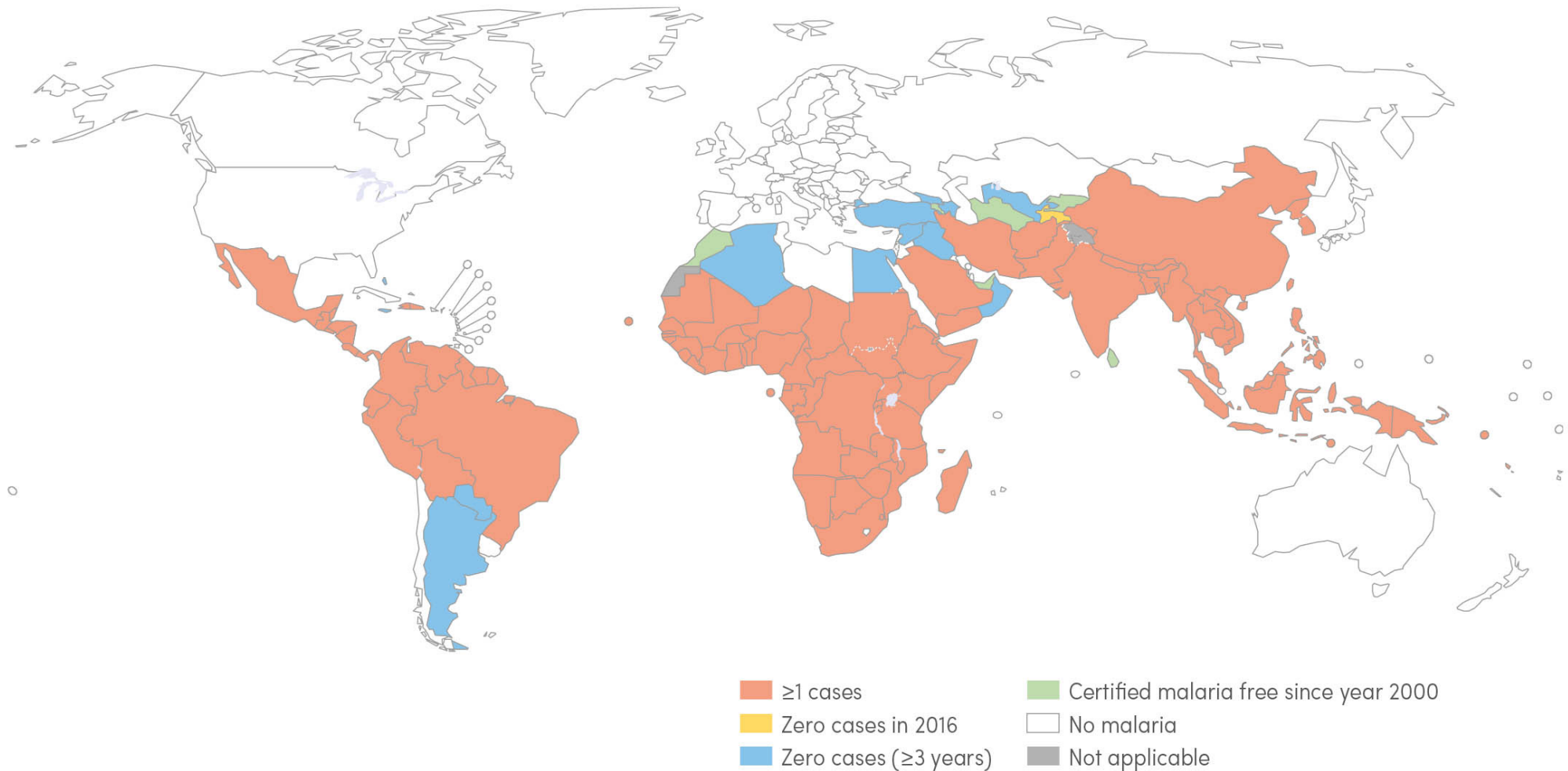
Ronald Ross

História

Fatos relevantes

- 1917: Julius Wagner-Jauregg tratou com sucesso pacientes portadores de neurosífilis utilizando parasitos da malária. Este procedimento foi utilizado até a metade do século 20 para o tratamento da enfermidade (prêmio Nobel 1927).
- 1950: OMS definiu estratégias globais para erradicação da malária através do DDT (fracasso!!!).
- 2002: Término do sequenciamento do genoma de *P. falciparum* e de *Anopheles gambiae*.

Distribuição global da malária, 2016



A malária é atualmente uma doença mais associada a baixas condições sócio-econômicas.

Epidemiologia

- +100 países possuem malária endêmica (metade na África Sub-Saara);
- 200-300 milhões de casos por ano;
- 90% das mortes causadas pela malária acometem crianças menores de 5 anos;
- Sequelas de complicações clínicas severas incluem problemas cognitivos, distúrbios de comportamento, epilepsia, além de problemas de visão, audição e fala.



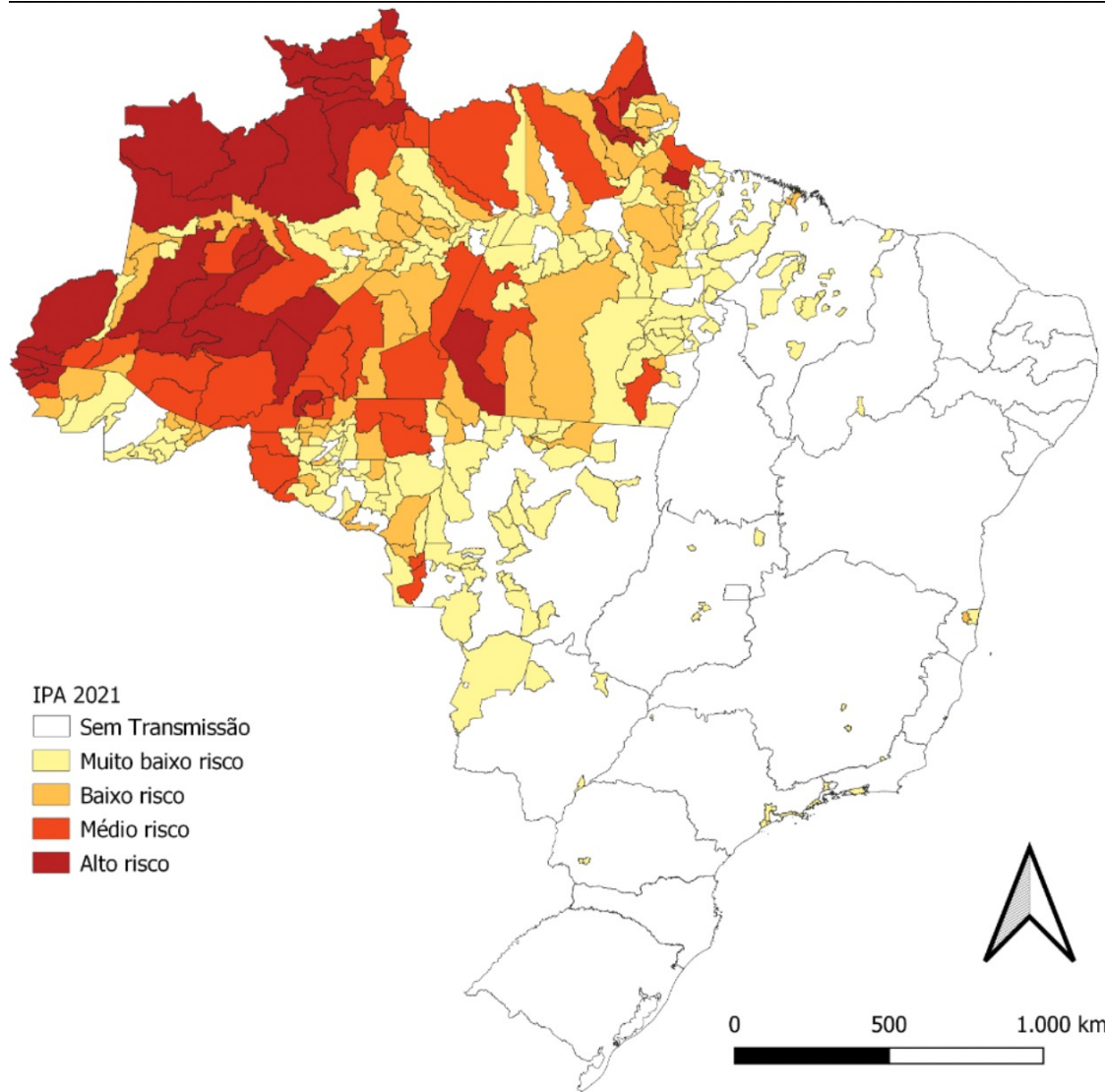
Epidemiologia

Número de Casos (em Milhões) Por Ano (2010-2020)

Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2019	2020
Total Estimado	237	225	217	210	210	211	216	227	241

✓ Mais de 95% dos casos estão na África

Distribuição da malária no Brasil

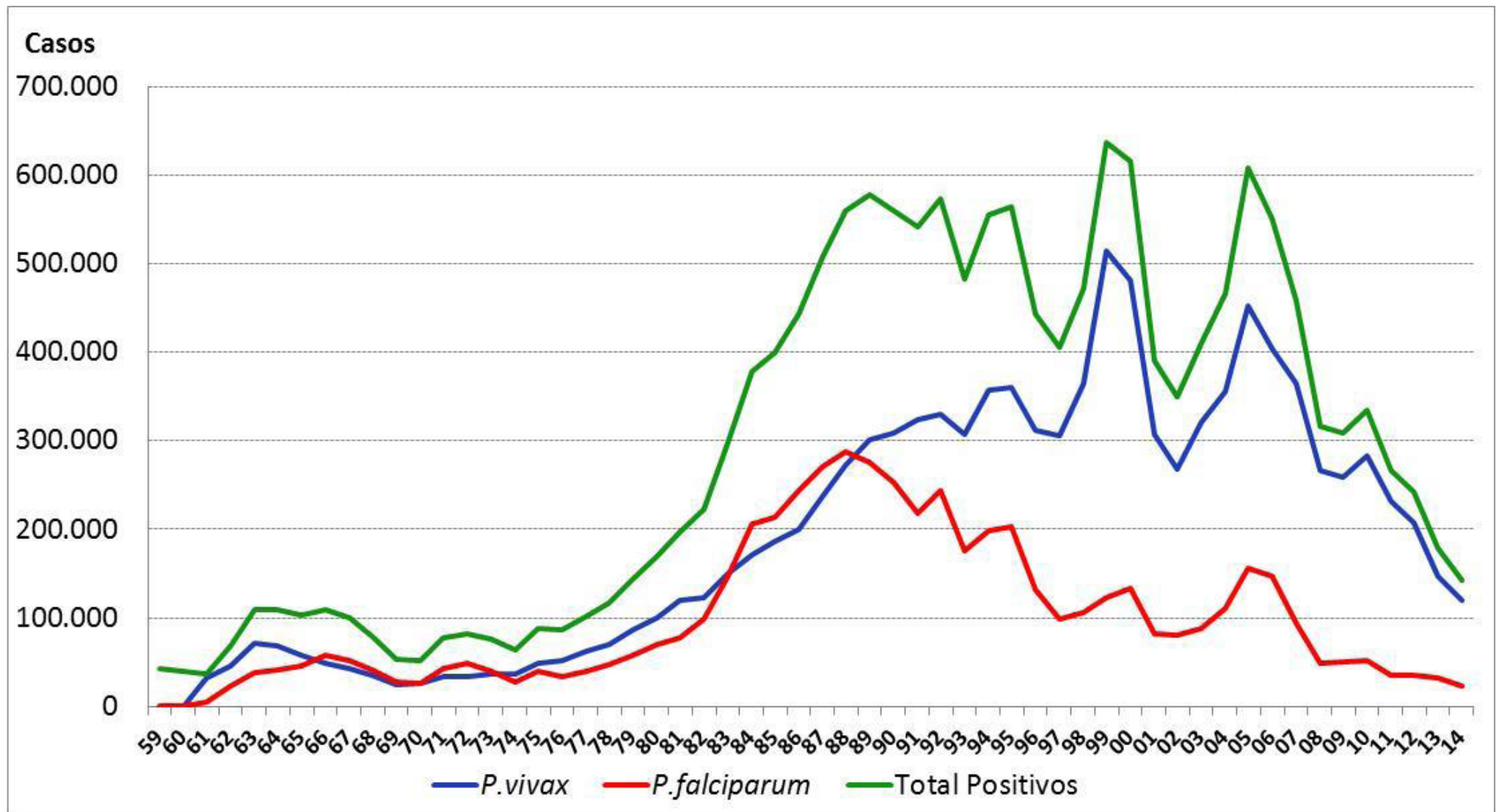


✓ 99,5% dos casos de malária no Brasil ocorrem na **Amazônia Legal** (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão).

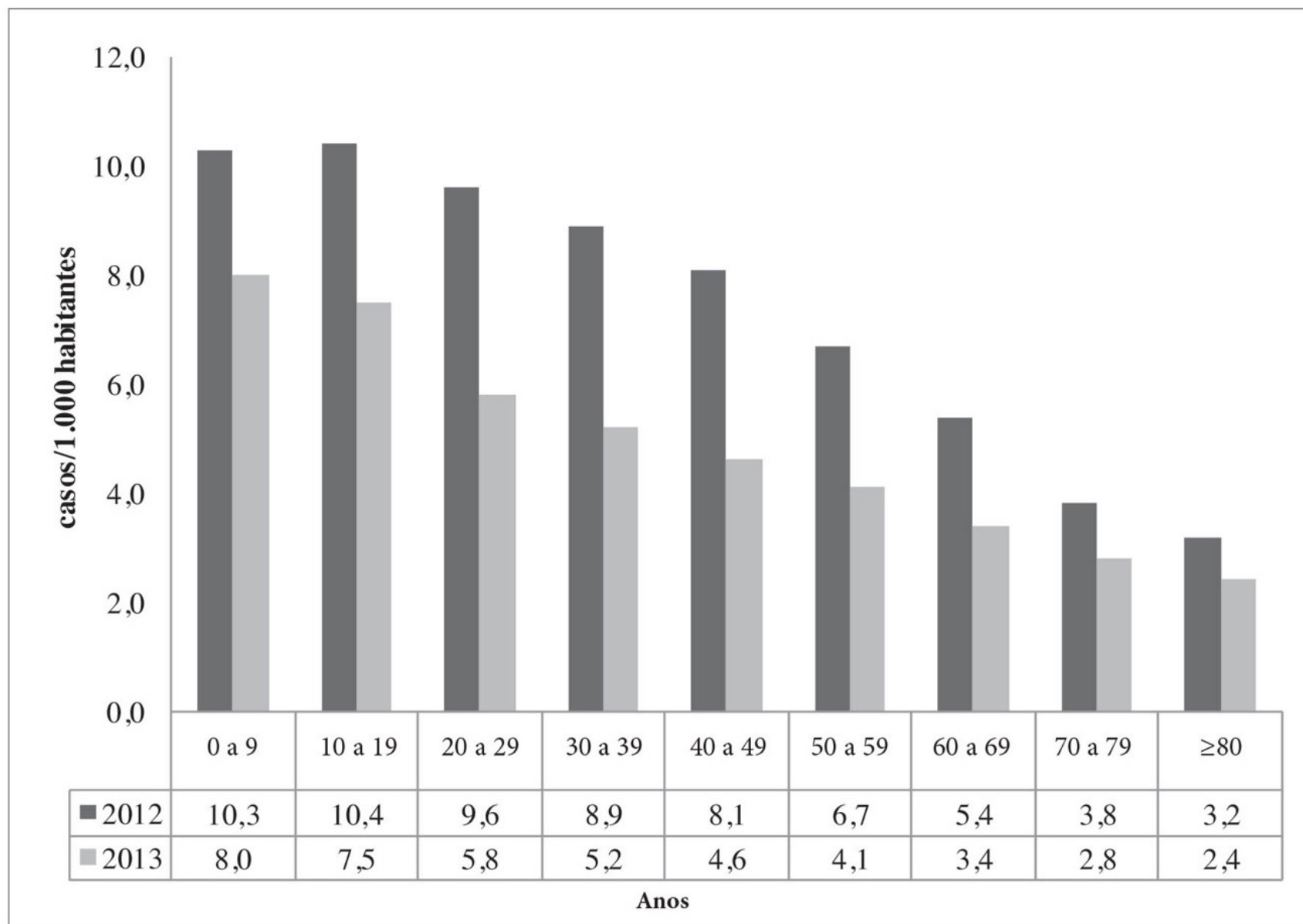
Classificação da IPA: Sem transmissão - 0 casos autóctones; Muito baixo risco - IPA <1 caso/1.000 habitantes; Baixo risco - IPA <10 casos/1.000 habitantes; Médio risco - IPA <50 casos/1.000 habitantes; Alto risco - IPA ≥50 casos/1.000 habitantes.

Data de atualização dos dados: 05 de julho de 2022. Fonte: Sivep-Malária/SVS/MS e Sinan.

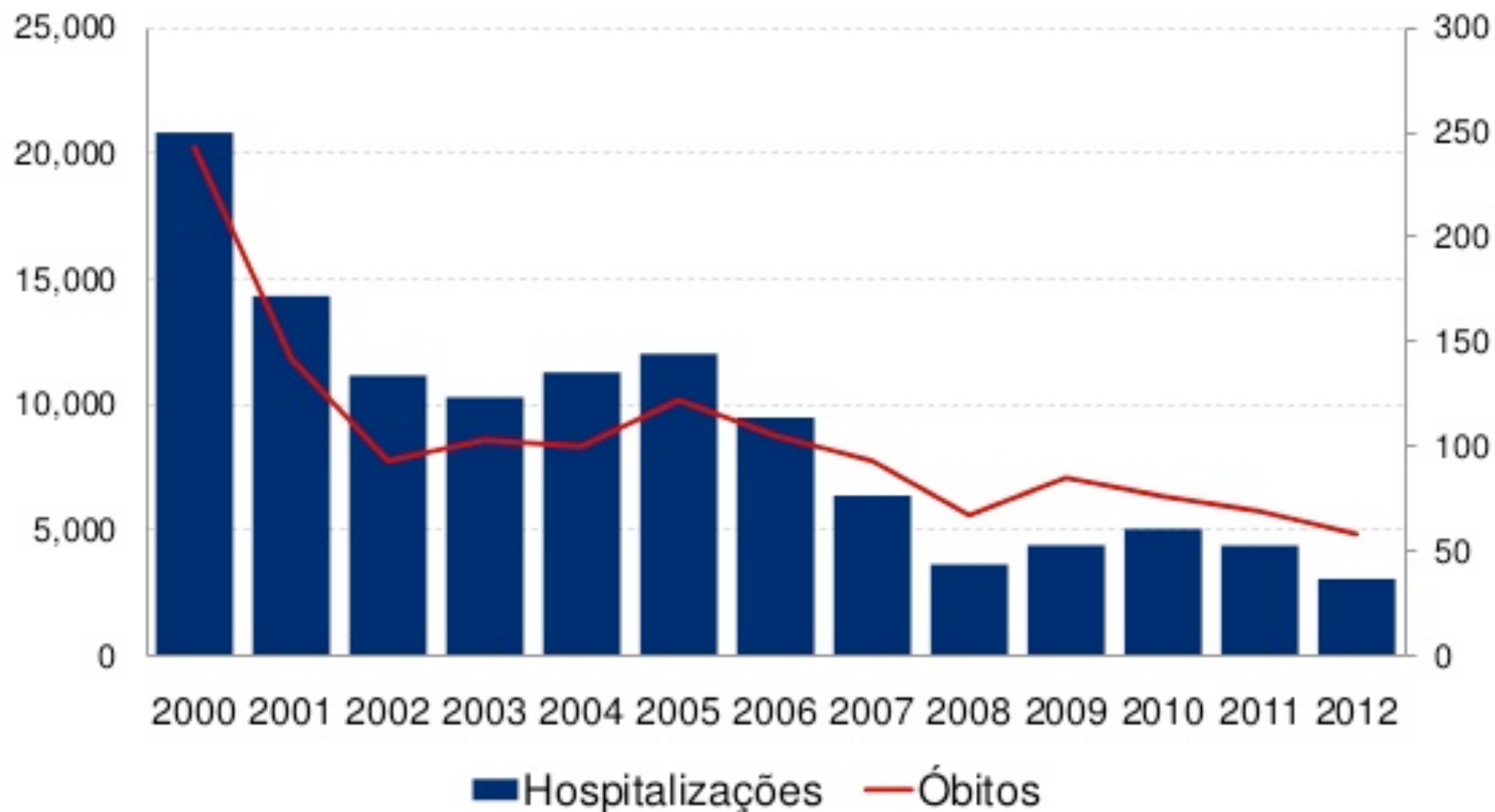
Distribuição da malária no Brasil por espécie de *Plasmodium* 1959-2014



Índice Parasitário Anual no Brasil por idade

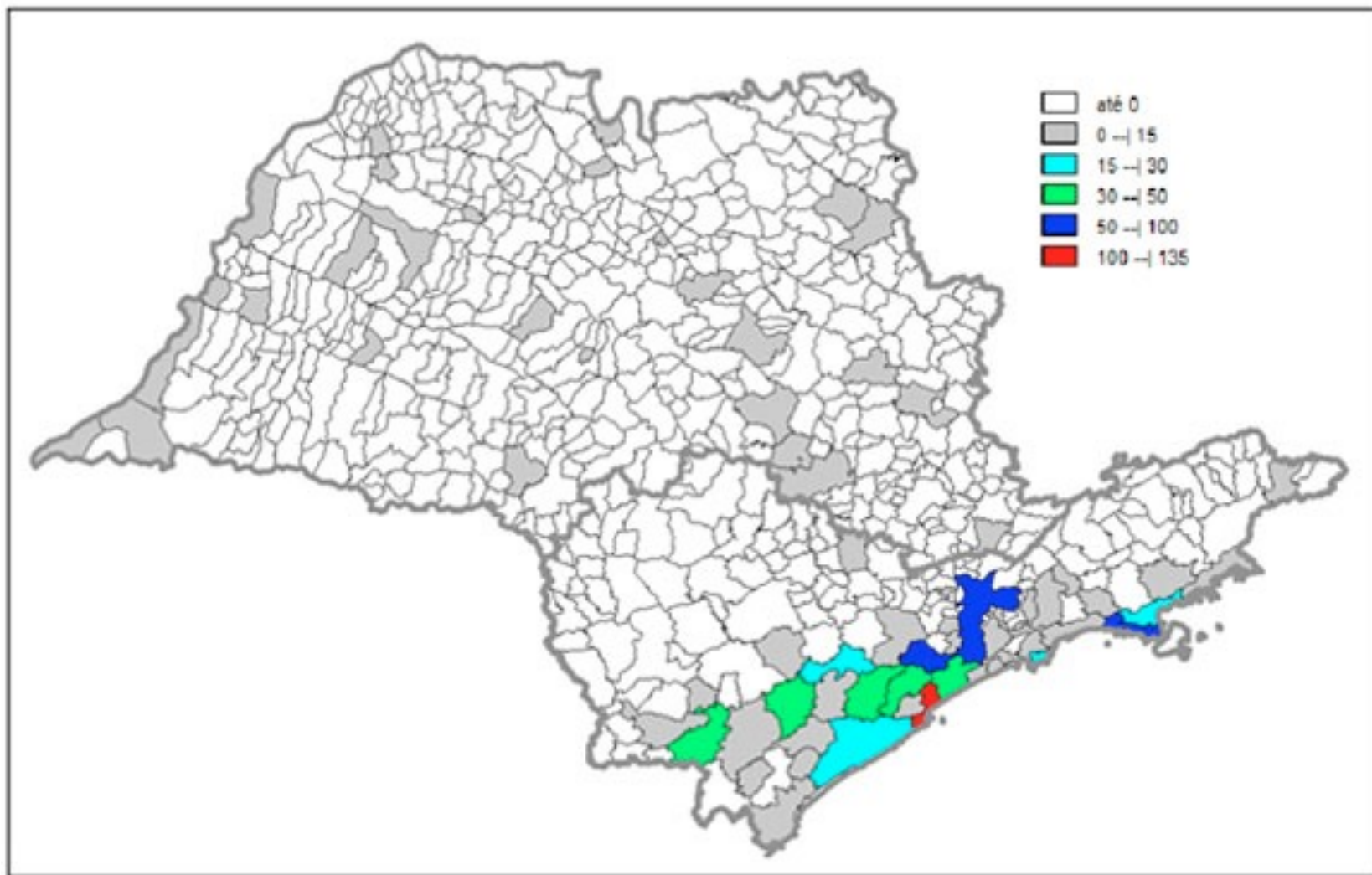


Hospitalizações e óbitos no Brasil (2000-2012)



Fonte de dados: SIM e SIH/SUS, atualizado em 08/02/2013

Distribuição dos casos autóctones de malária em São Paulo entre 1980 e 2007.



Transmissão-Vetor

✓ Agente Transmissor

Ordem - Diptera

Família - Culicidae

Subfamília - Anophelinae

Gênero - *Anopheles*

Subgênero - *Nyssorhynchus*

Kertezia



Transmissão-Vetor

- ✓ Vetor: mosquitos fêmeas.
- ✓ 400 espécies de anofelíneos.
- ✓ 50-80 são capazes de transmitir o *Plasmodium*.
- ✓ Preferência por habitats aquáticos limpos (pode desenvolver-se em água doce ou salobra).
- ✓ Habitam principalmente regiões tropicais e subtropicais.
- ✓ Raio de ação em quilômetros.
- ✓ Na África, as espécies mais importantes são o *A. gambiae* e o *A. funestus*.
- ✓ No Brasil, as espécies mais importantes são: *A. (N.) darlingi* (Região Amazônica), *A. (N.) aquasalis* (Região Litorânea). *A. (K.) cruzii* já foi transmissor importante no litoral do Brasil.

Ciclo de Vida do Vetor



Ovos

- ✓ 70-90 ovos
- ✓ isolados na superfície da água
- ✓ possuem flutuadores laterais



Larva

- ✓ paralelas a superfície da água



Pupa



Adulto

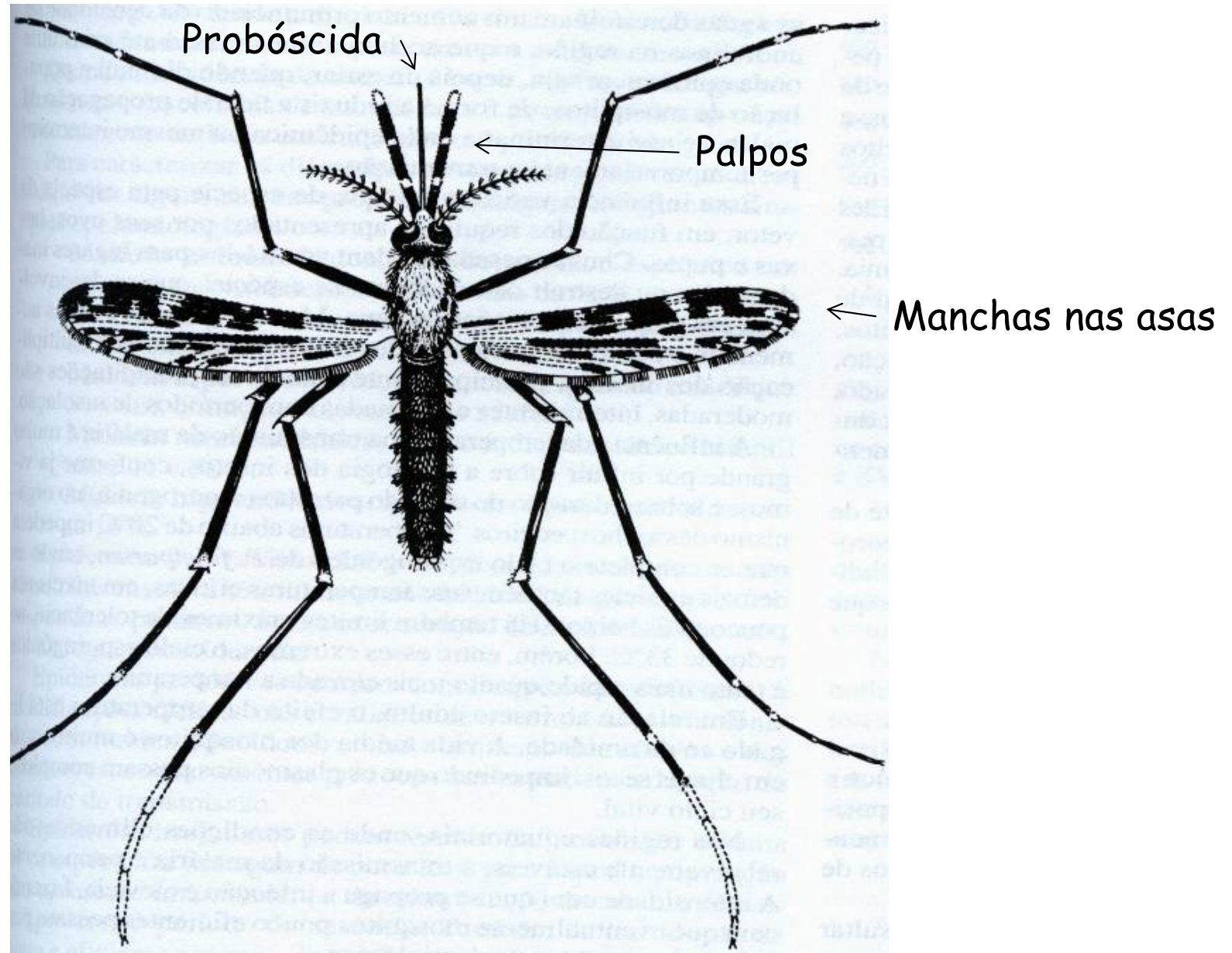
→
2-6
dias

→
2 semanas

→
3 dias

→
3-4 semanas (temperatura dependente)

Características dos mosquitos do gênero *Anopheles*



Malária

✓ *Anopheles darlingi*



Dengue

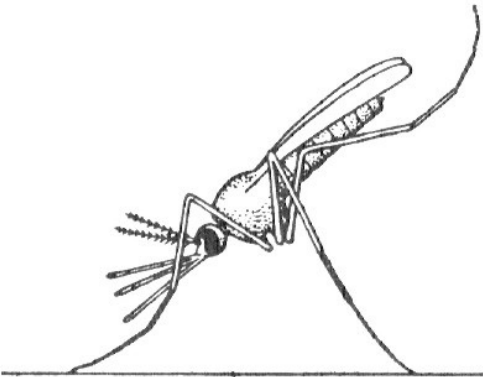
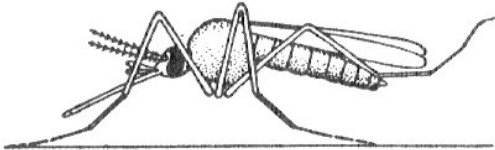
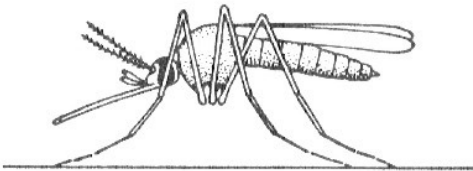
✓ *Aedes aegypti*



Filariose

✓ *Culex pipiens*



Posição de pouso			
------------------	--	--	---

Distribuição Global dos Vetores Dominantes ou Potencialmente Importantes

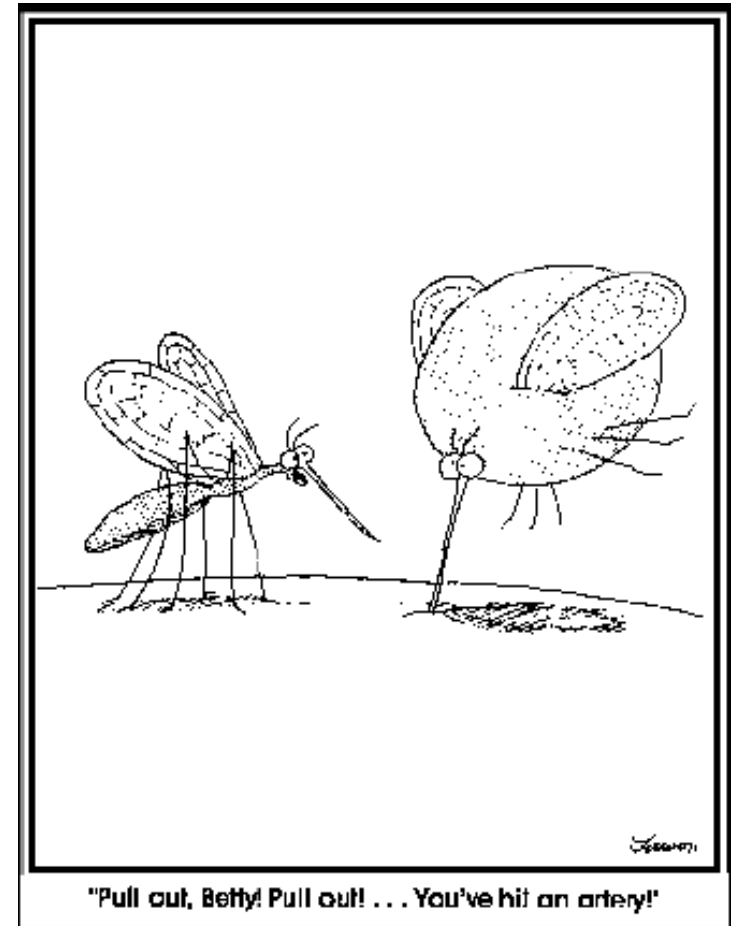


- A. gambiae*
- A. arabiensis*
- A. quadriannulatus*
- A. sp*
- A. melas*
- A. merus*
- A. funestus*

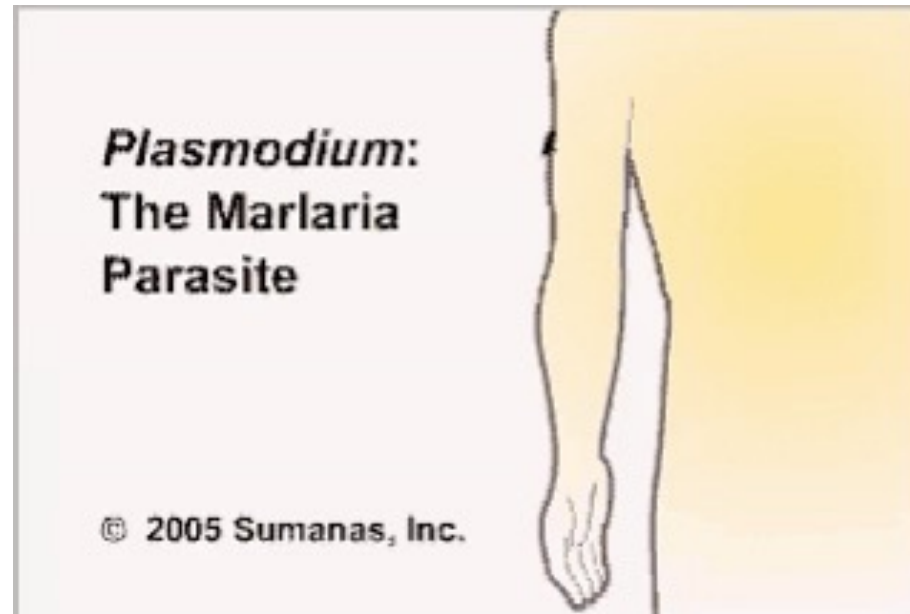
Manipulação do inseto vetor pelo parasita

Hematofagia

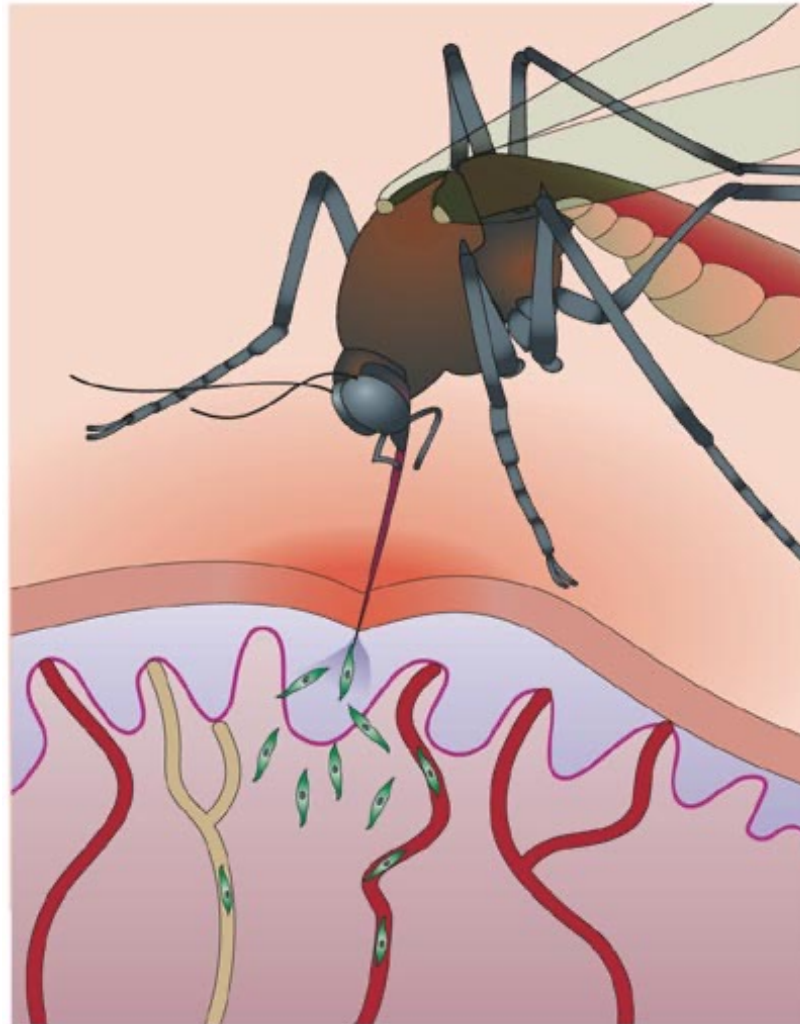
- ✓ Mosquitos infectados com *Plasmodium* tem menor capacidade de obtenção de sangue.
- ✓ Aumenta o número de tentativas para obter sangue suficiente para oviposição.



Ciclo de vida do parasita



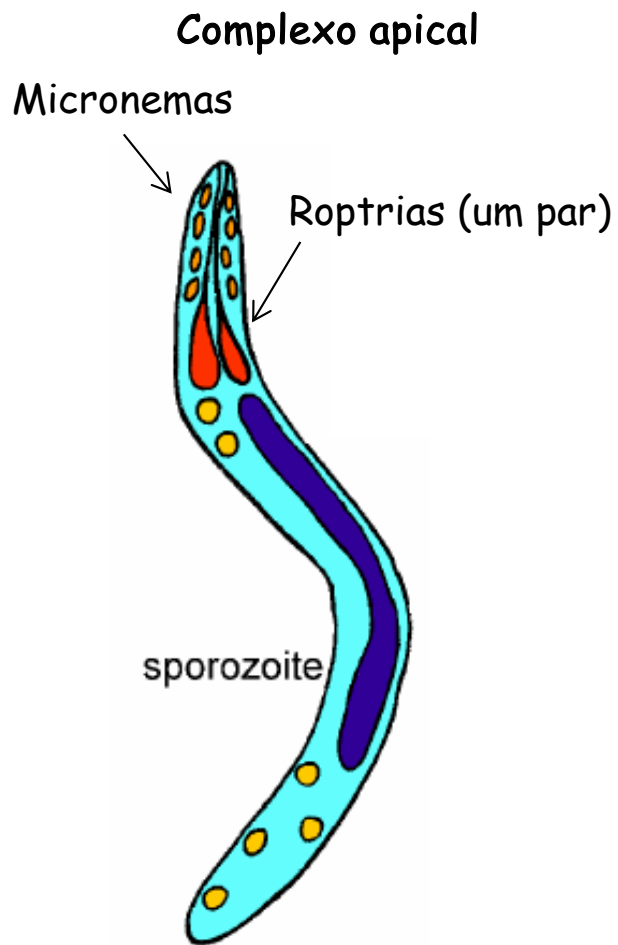
Ciclo pré-eritrocítico



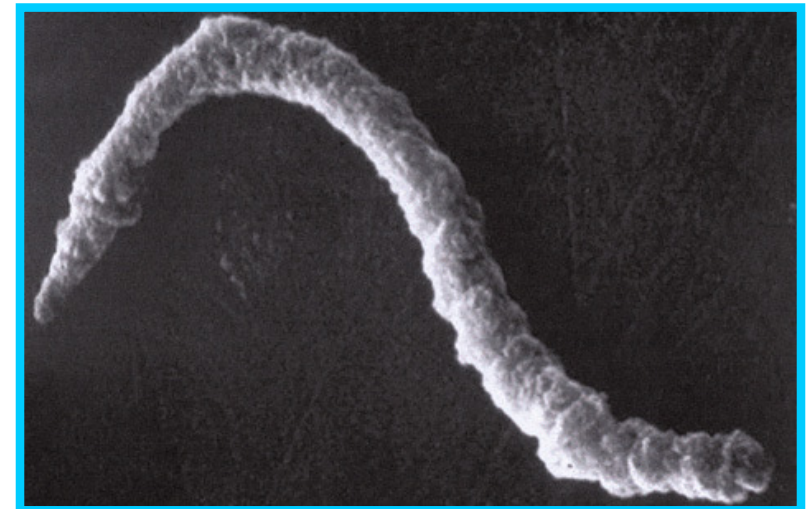
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Nature Reviews Microbiology (2006): 4-849

O 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 circumsporozoíta)
 - ✓ TRAP (proteína anônima relacionada à trombospondina)



Esporozoíto depositado na pele

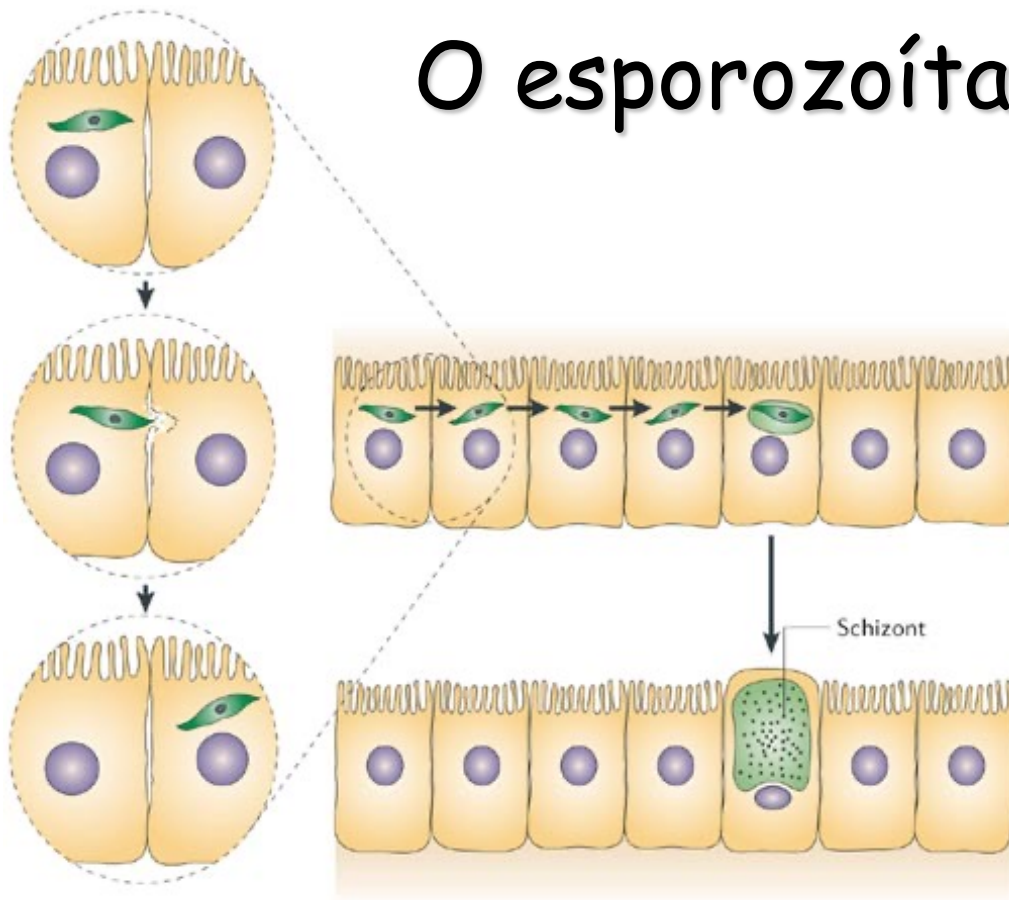


O esporozoíta

Movie S2
Blood Vessel Invasion

Amino et al. 2006

O esporozoíta e o esquizonte

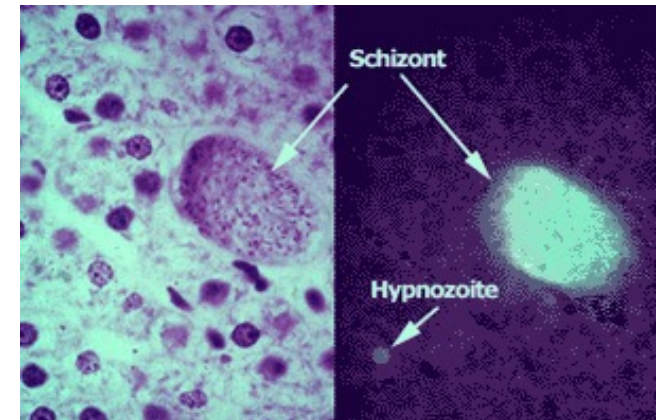


Nature Reviews Microbiology (2006): 4-849

Após atravessar vários hepatócitos, o **esporozoíta** para em um, se desenvolve e replica dentro de um vacúolo parasitóforo bem delineado. 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).

Duração da esquizogonia pré-eritrocítica (dias)

<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
8	12-16	6	9



Hipnozoítas de *P. vivax* e *P. ovale*.

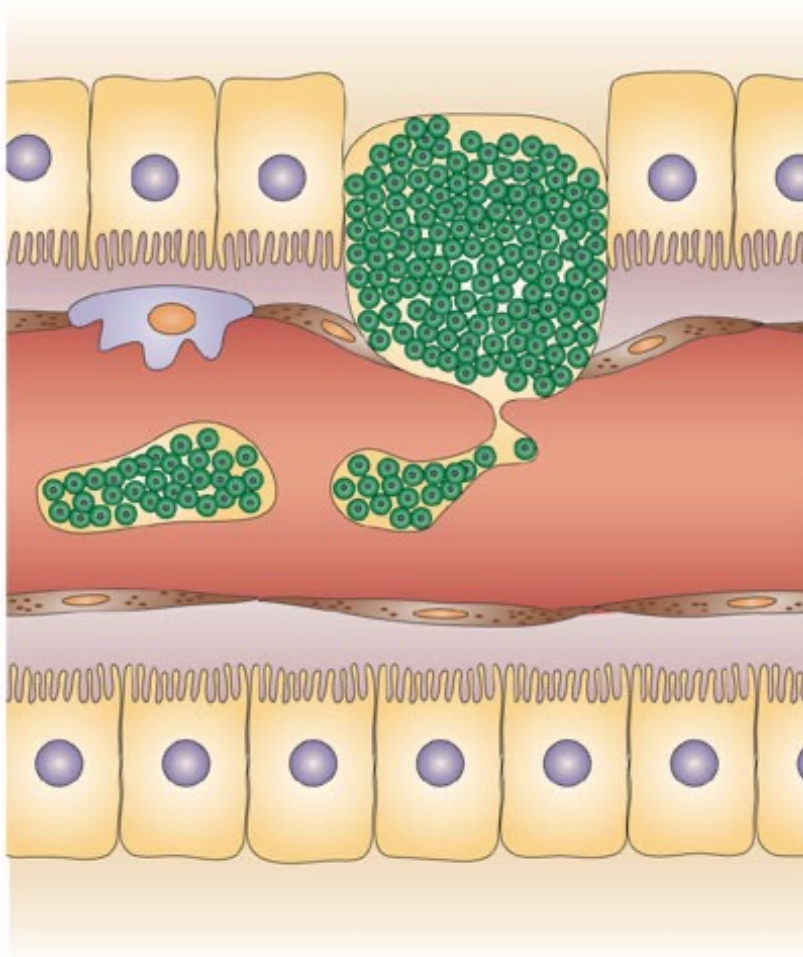
Formas dormentes que são responsáveis por relapsos da doença meses ou anos depois.

Desenvolvimento no fígado



O esquizonte e os merozoítas

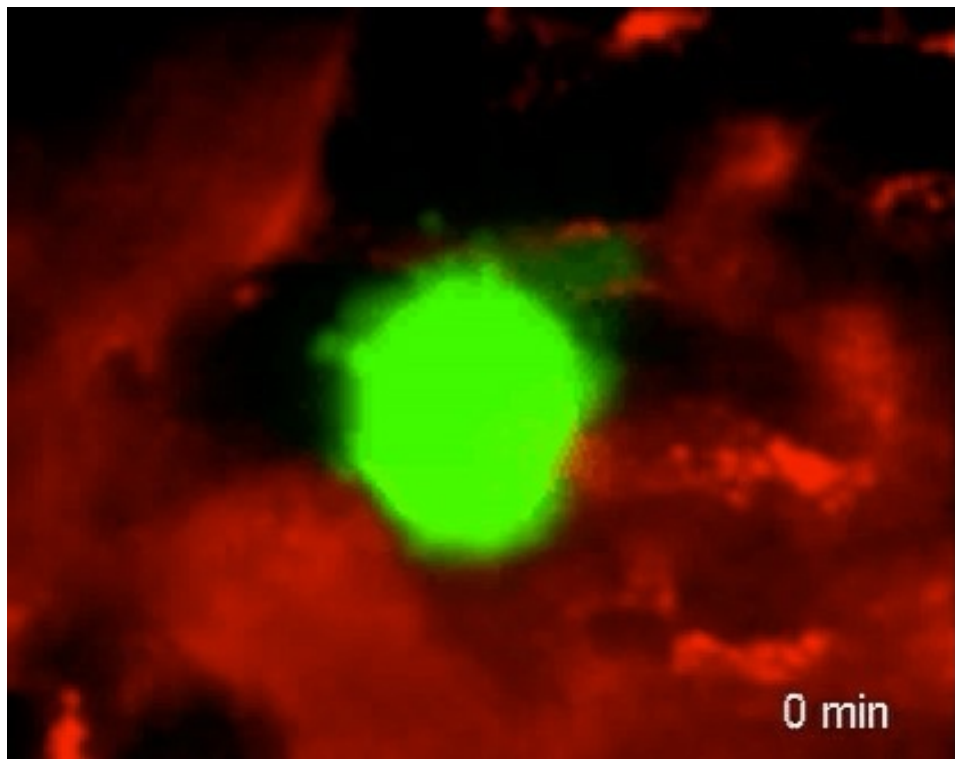
- O esquizonte então dá origem a inúmeros merozoítas



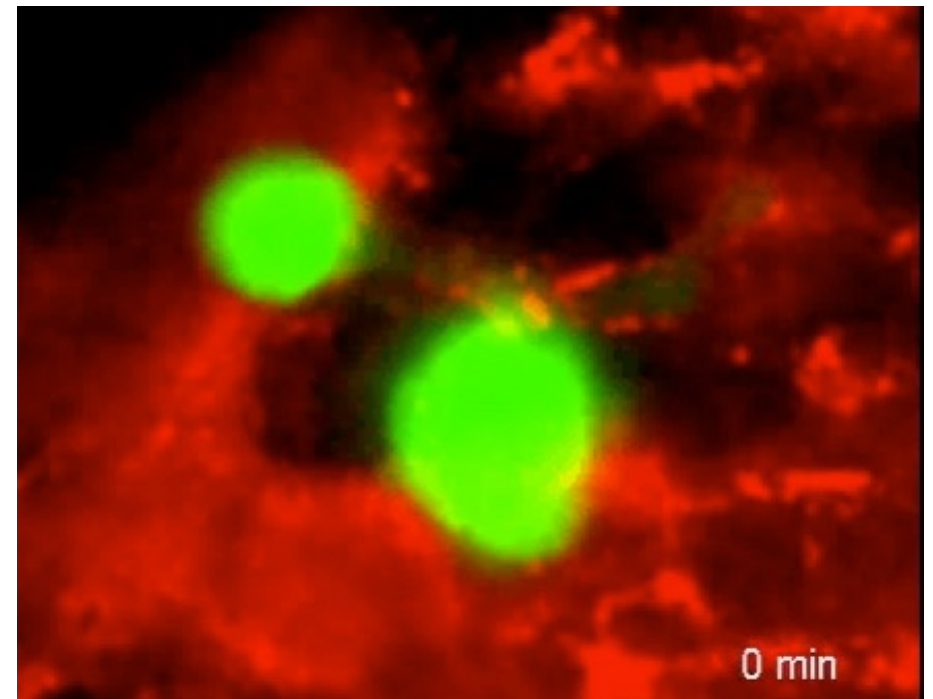
Número de merozoítas por esquizonte tecidual

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

A etapa final envolve a liberação dos merozoítas na corrente sanguínea. Os merozoítas de *Plasmodium* são liberados na corrente sanguínea pela formação de vesículas cheias de merozoítas (merossomos), que "brotam" do hepatócito para o lúmen do sinusóide.

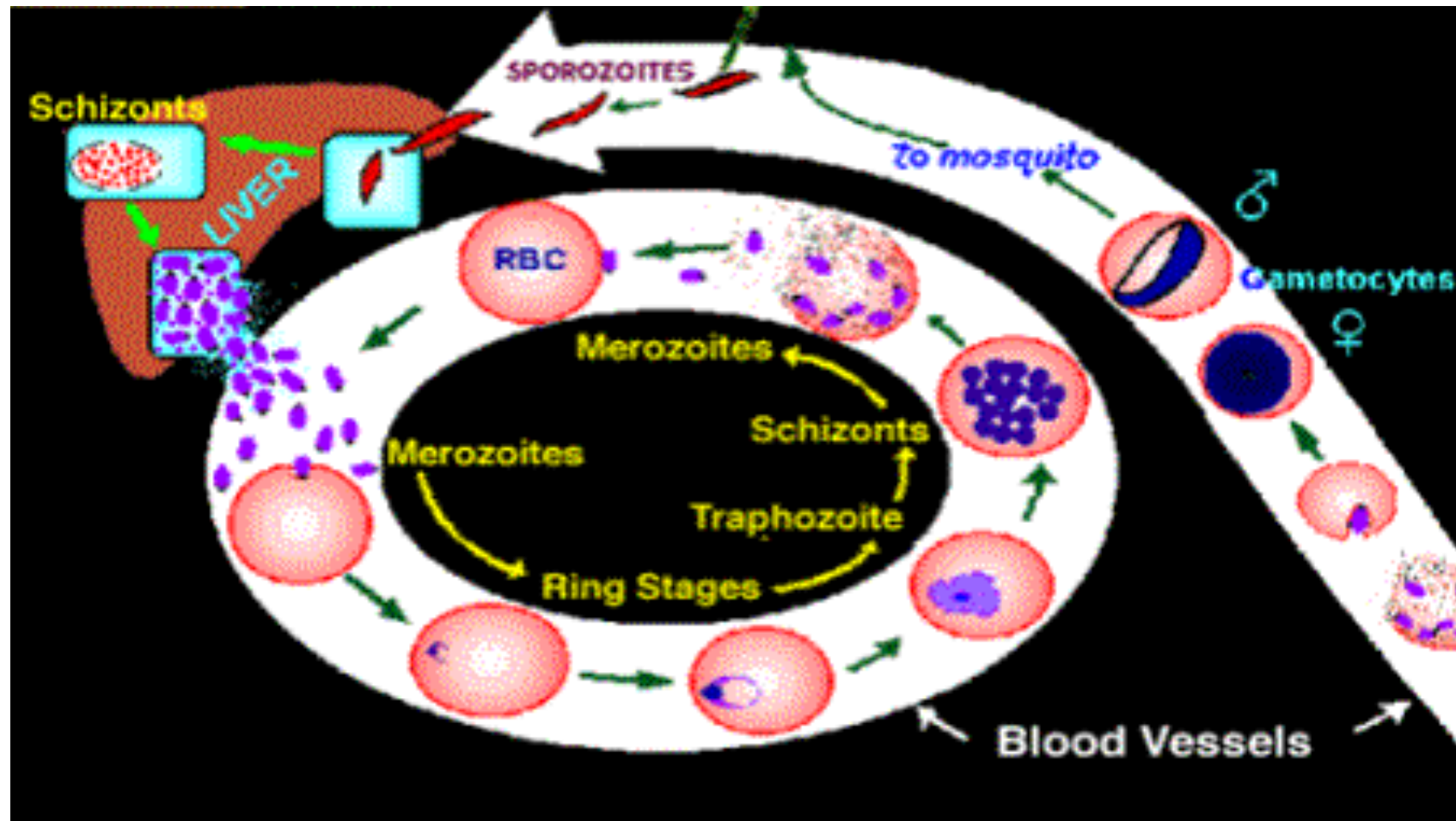


Liberação dos merossomos
na corrente sanguínea



Strum *et al.* 2006

Ciclo eritrocítico



O merozoíta



merozoite

- ✓ 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
---------------	---------------------	-----------------	---------------

O merozoíta

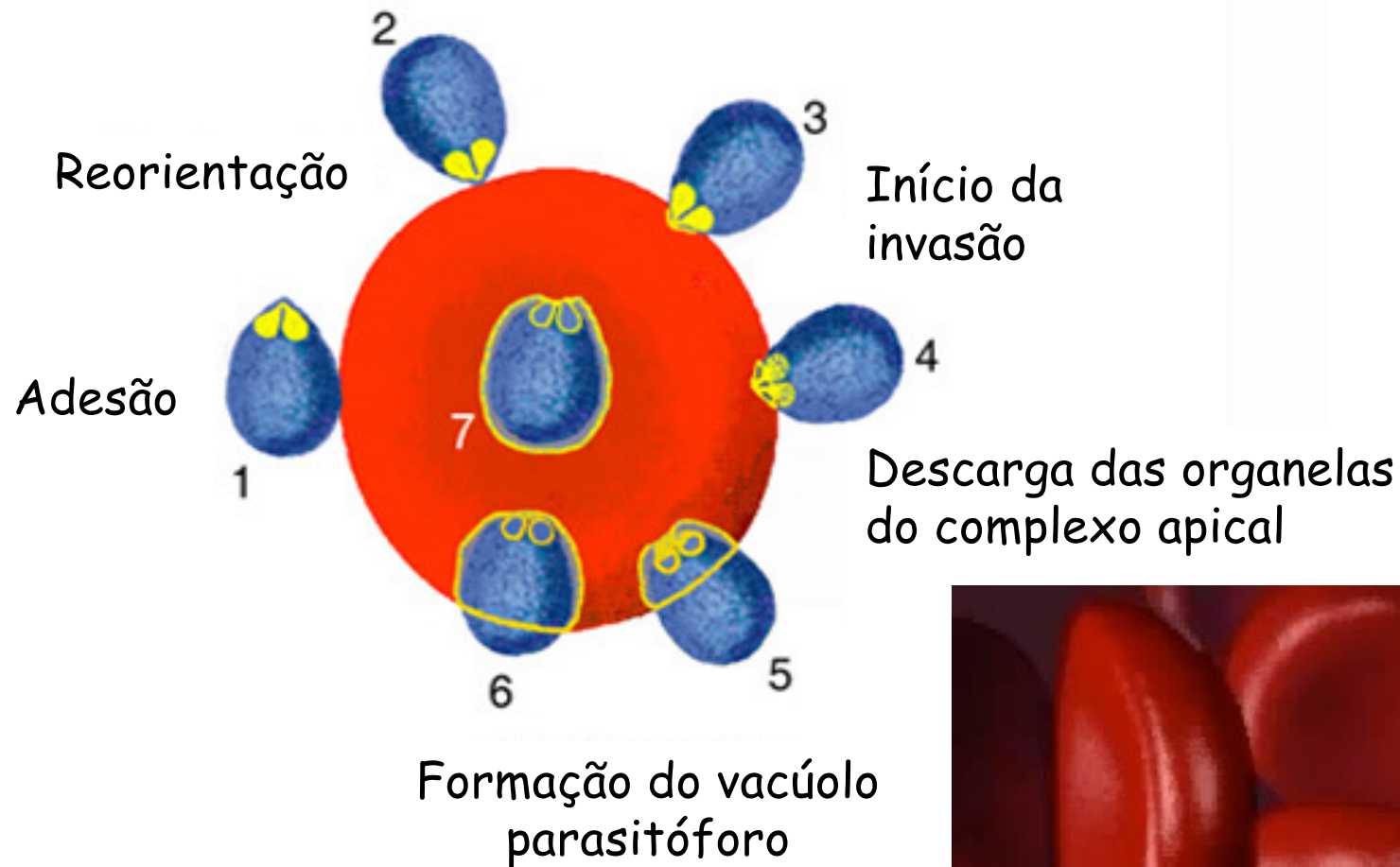


Moléculas da superfície da hemácia servem de receptores para ligantes presentes no merozoíta:

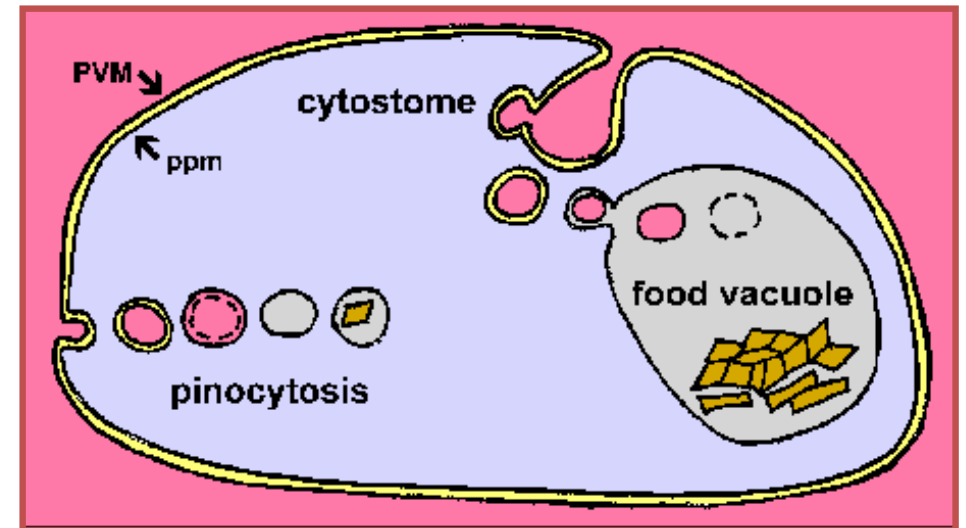
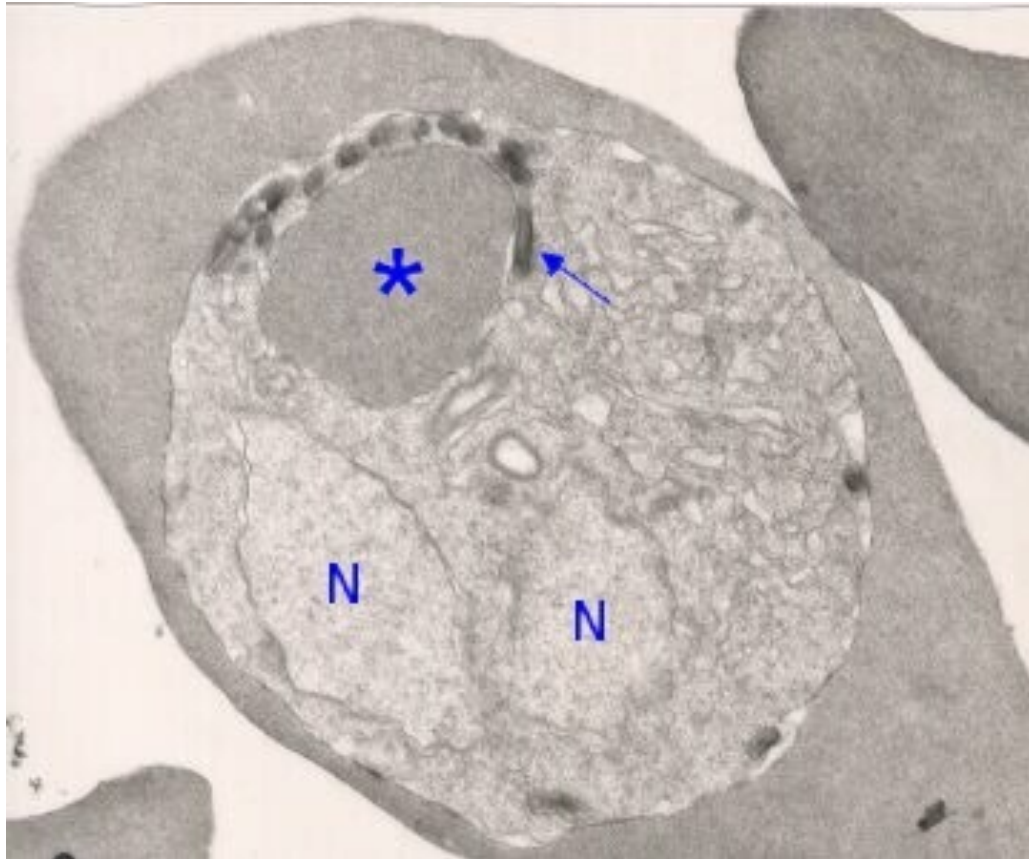
- *P. vivax*: o antígeno Duffy liga-se à proteína ligante do antígeno Duffy
- *P. falciparum*: EBA-175 liga-se a glicoforina A e EBA-140 liga-se a glicoforina B

Aikawa M. "Malaria", *Topics in International Health*, (1998) The Wellcome Trust, CABI Publishing, CAB International)

Invasão da hemácia pelo merozoíta



O trofozoíta



- ✓ É a forma encontrada dentro do eritrócito após 10-18 horas de infecção.
- ✓ Digere a hemoglobina da hemácia dentro do vacúolo alimentar.
- ✓ Trofozoíta maduro: inicia a expressão de proteínas capazes de localizar-se na superfície da hemácia.

O esquizonte



- **Esquizogonia:** forma de reprodução assexuada em que ocorrem múltiplas mitoses, dando origem a uma célula multinucleada. Uma vez que o núcleo e as organelas se replicaram, ocorre citocinese, dando origem aos merozoítas.
- Expressam proteínas que vão parar na superfície da hemácia infectada.

EM mostrando um esquizonte de *P. yoelii*.

Ellis DS, Malaria", Topics in International Health,(1998) The WellcomeTrust, CABI Publishing, CAB International)

Números de merozoítas/hemácia

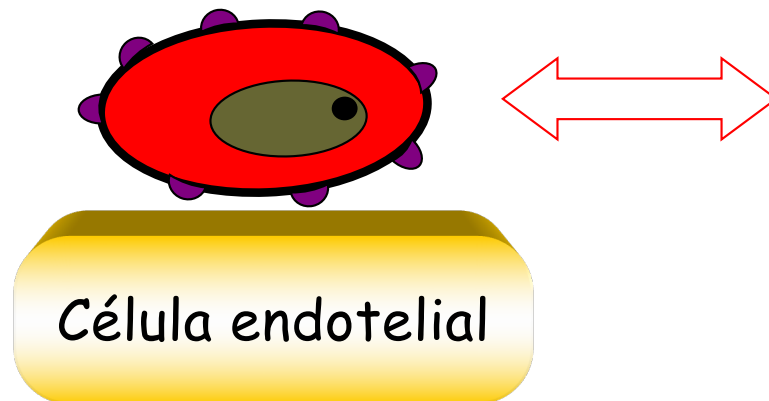
<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
12-24	6-12	8-24 (ou +)	4-16

A fase eritrocítica

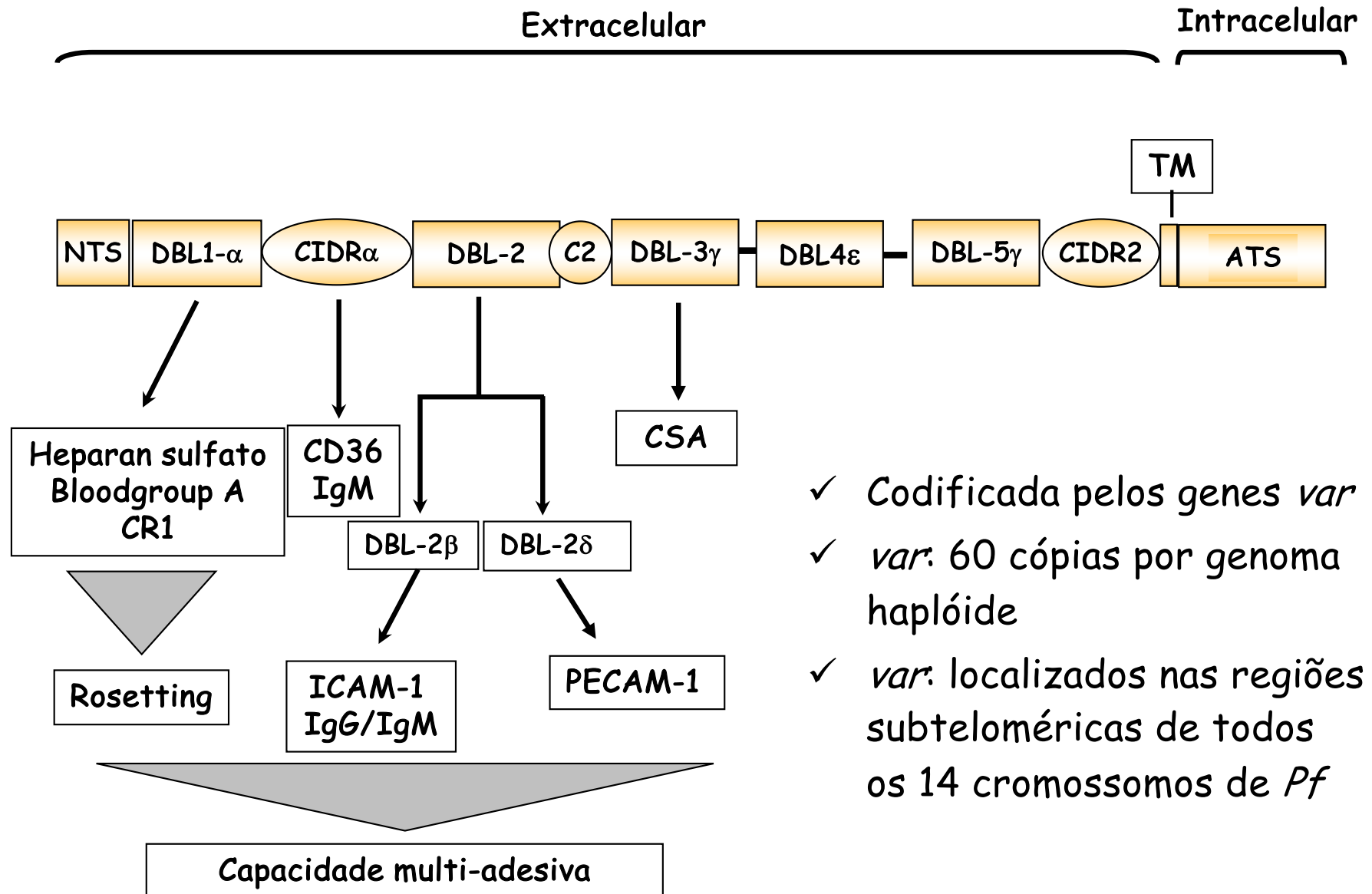


Formação dos "knobs".

- Eritrócitos infectados pelo *P. falciparum* (PfEI) são capazes de aderir a superfície endotelial de microcapilares de órgãos específicos.



Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein-1 (PfEMP-1)



- ✓ Codificada pelos genes *var*
- ✓ *var*: 60 cópias por genoma haplóide
- ✓ *var*: localizados nas regiões subteloméricas de todos os 14 cromossomos de *Pf*

- Ruptura da hemácia e liberação dos merozoítas.



O ciclo de vida no mosquito



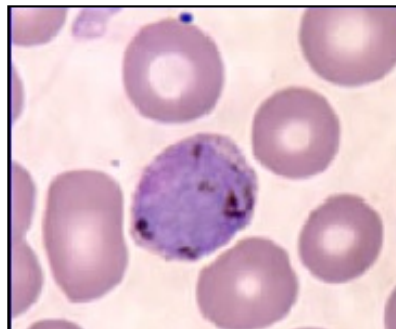
Gametogênese

- ✓ Formação dos gametas (gametócito masculino e feminino).
- ✓ Estímulo ou mecanismo que desencadeia a diferenciação é desconhecido.
- ✓ *P. falciparum*: 12-15 dias para desenvolvimento.
- ✓ *P. vivax*: 36 horas

P. falciparum



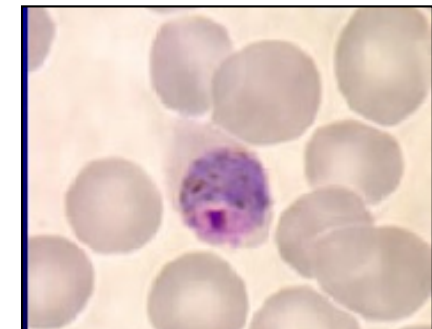
P. vivax



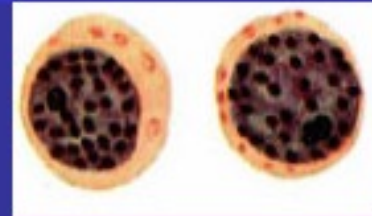
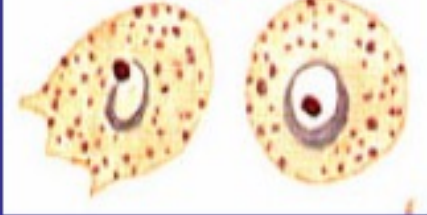
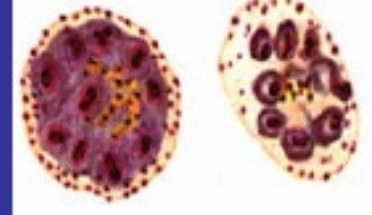
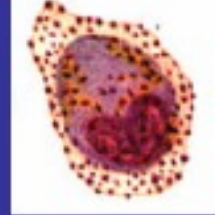
P. malariae



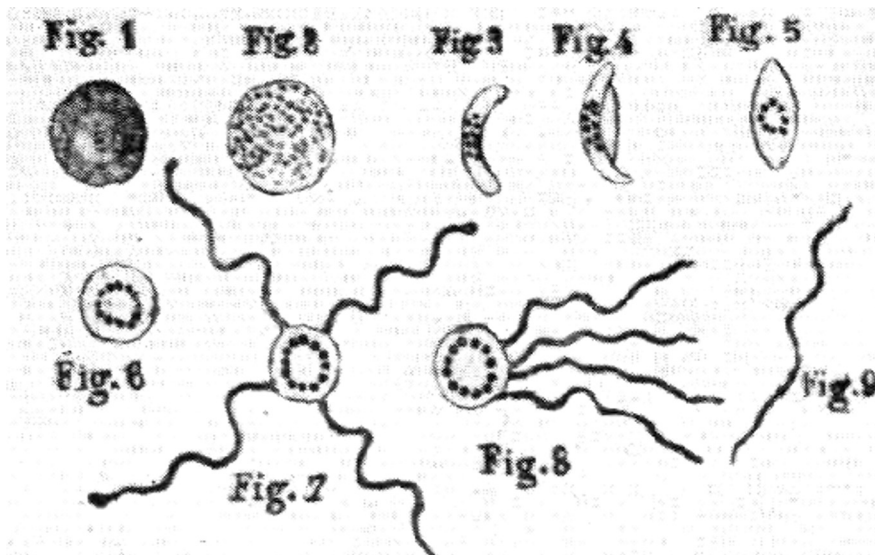
P. ovale



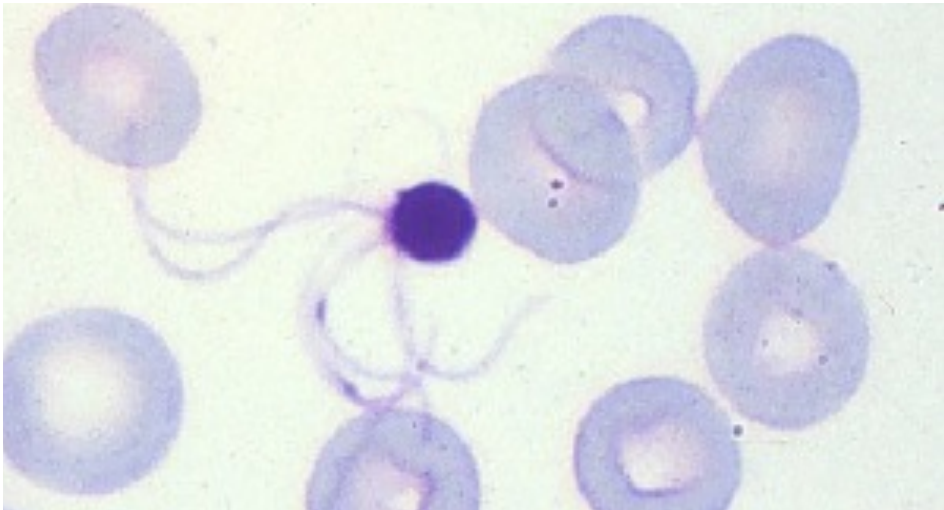
Fase eritrocítica

	Trofozoítas	Esquizontes	Gametócito
<i>P.falciparum</i>			
<i>P.vivax</i>			
<i>P.malariae</i>			
<i>P.ovale</i>			

Desenvolvimento no mosquito

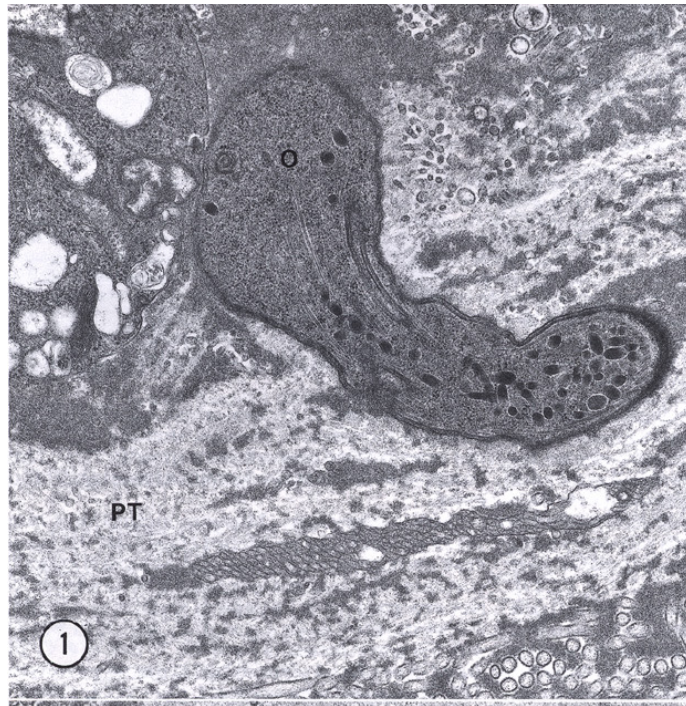


- ✓ Depois da digestão do repasto sanguíneo, o micro e macro gametócitos rapidamente amadurecem.
- ✓ O microgametócito rapidamente sofre divisão nuclear múltipla para dar origem a 8 gametas.
- ✓ Exflagelação.
- ✓ Macrogameta é liberado da hemácia .



Zigoto e oocineto

- Fertilização forma um zigoto diploide.
- Matura por 18-24 horas.
- Alonga-se, adquire mobilidade (oocineto) e se desloca para atravessar a parede do estômago do mosquito.
- Tamanho varia de 10-20 μm (dependendo da espécie).



ME de um oocineto de *P. gallinaceum*. Um oocineto (O) penetrando a membrana peritrófica (PT).

(Toril et al, *J. Protozool.* 39(4) (1992), pp.449)

Desenvolvimento no mosquito: o oocineto

Oocineto maduro

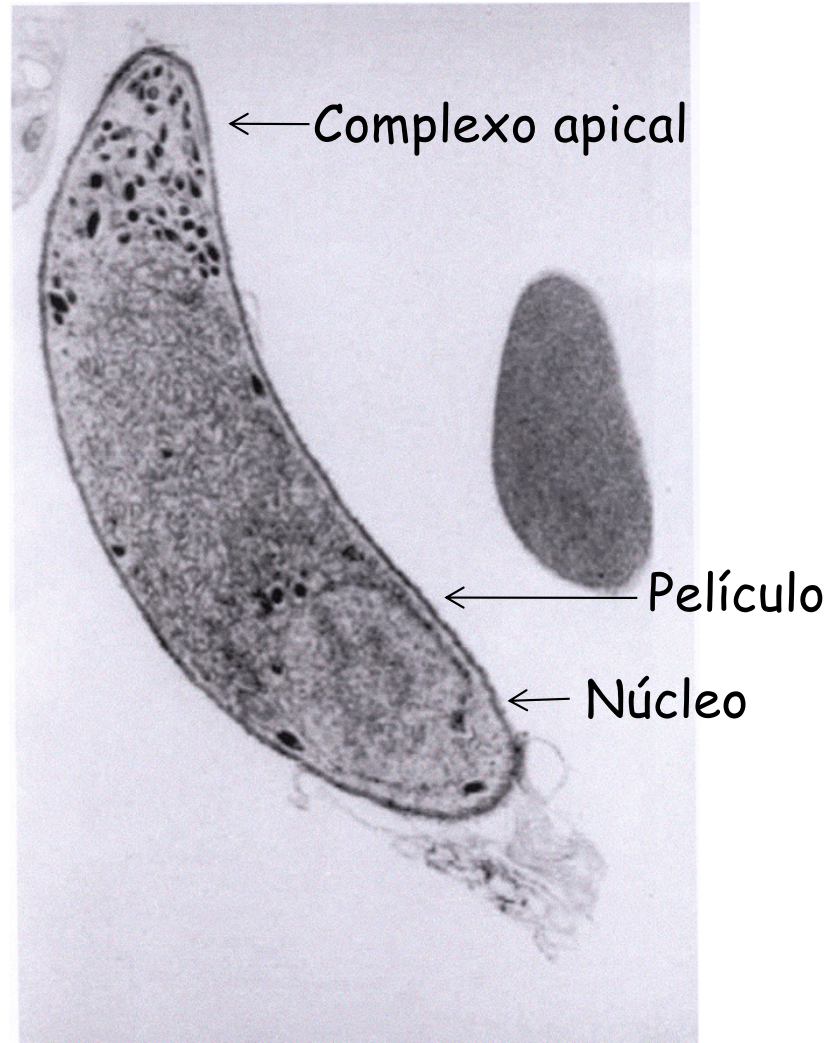
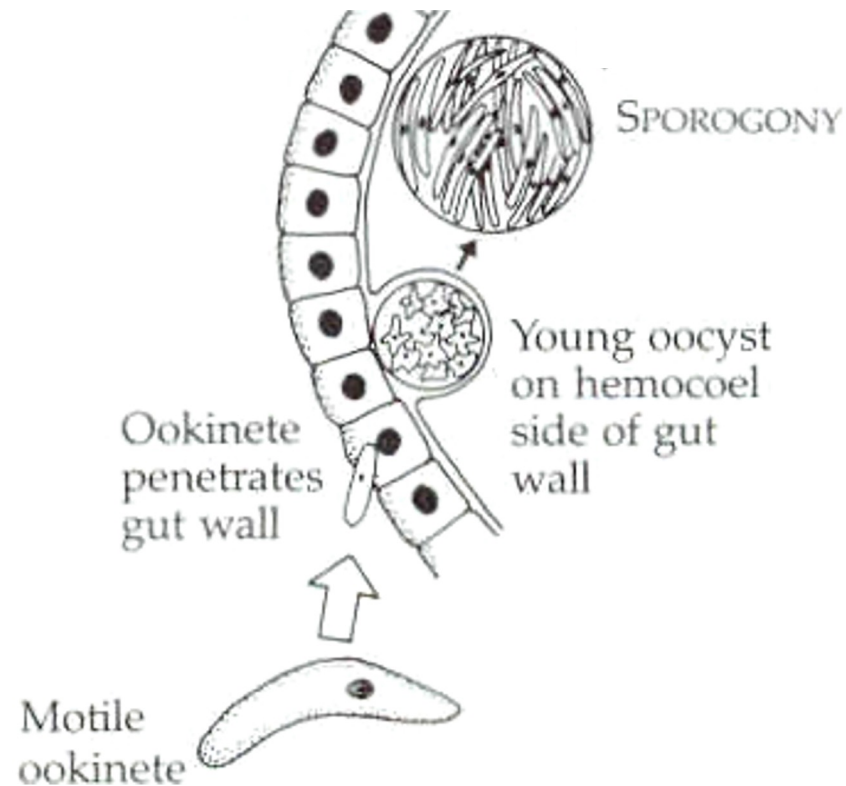


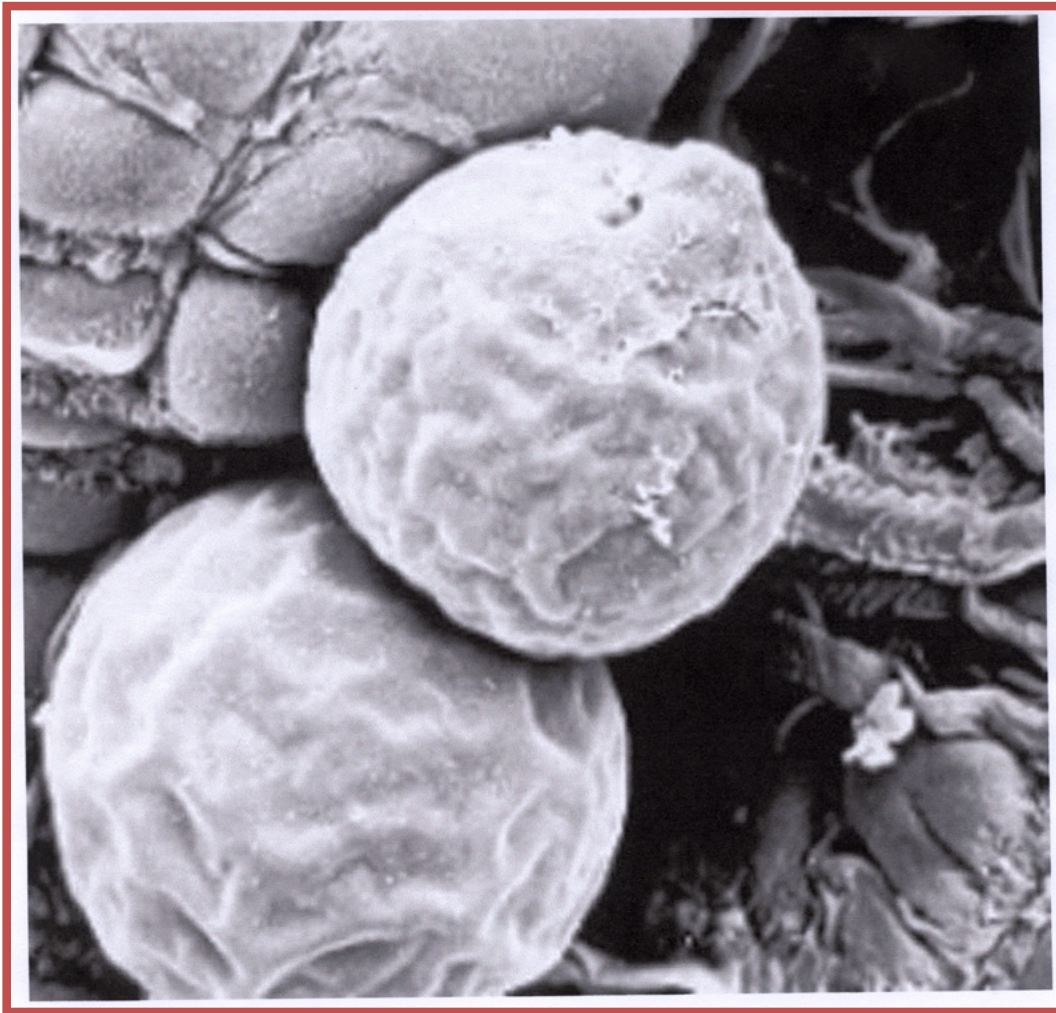
Imagem: Sinden RE. "Malaria", Topics in International Health, (1998) The Wellcome Trust, CABI Publishing, CAB International

Desenvolvimento no mosquito: do oocineto ao oocisto



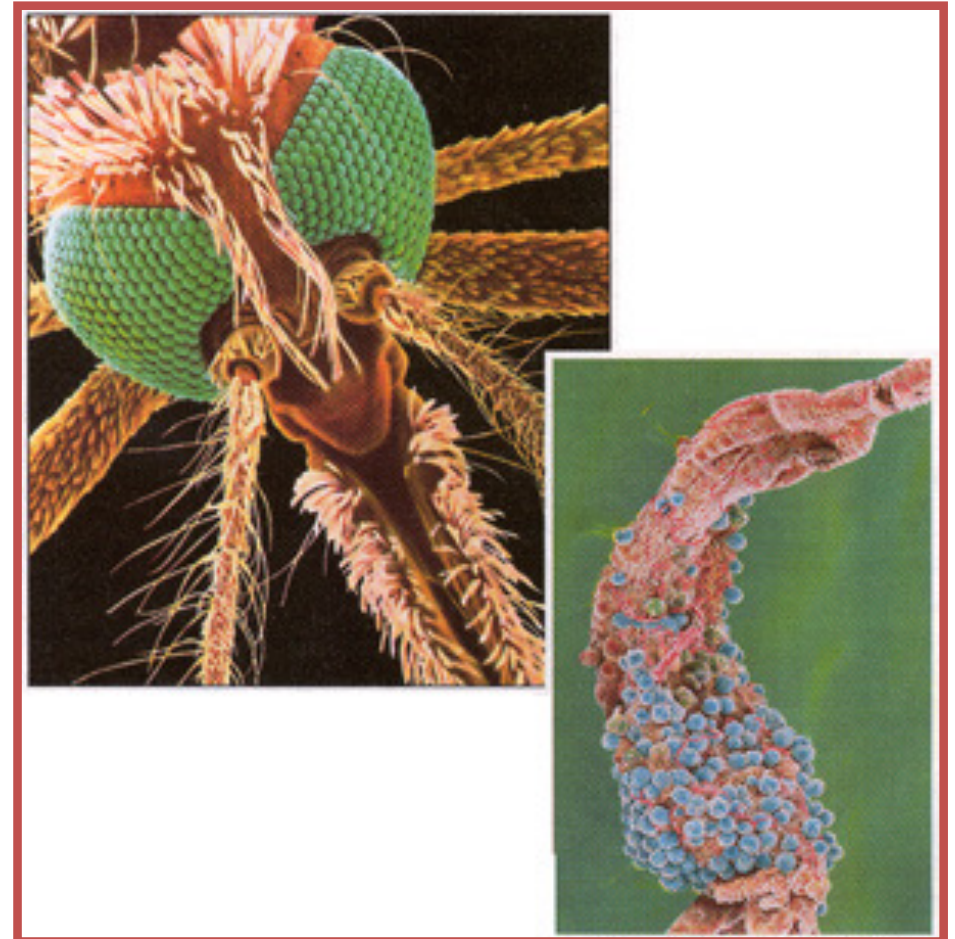
- ✓ O oocineto transforma-se em oocisto ao envolver-se por uma grossa cápsula com 0.1-0.2 μm de espessura.
- ✓ 10-12 dias de desenvolvimento para *P. falciparum* e 8-10 dias para *P. vivax*.
- ✓ Divisão nuclear reducional, haplóide novamente.
- ✓ Multiplicação para formar milhares de esporozoítas.

Desenvolvimento no mosquito: oocisto



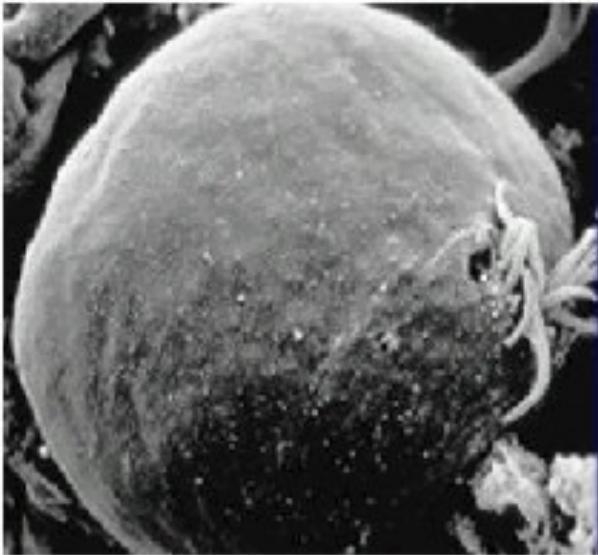
Dois oocistos na parede externa do estômago do mosquito. Estes contem esporozoítas de *P. gallinacium*.

Imagem: Guggeheim R. "Malaria", *Topics in International Health*, (1998)
The WellcomeTrust, CABI Publishing, CAB International)

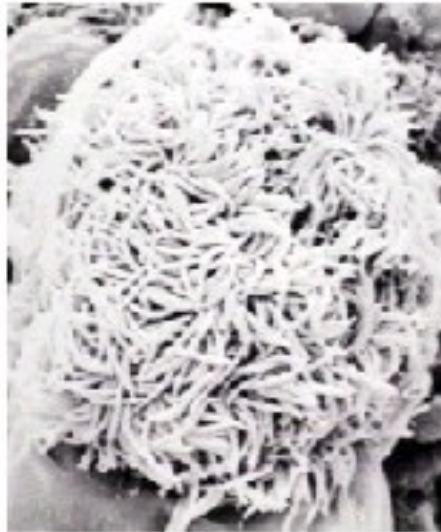


Anopheles gambiae e oocistos (em azul) de *Plasmodium* na parede externa do estômago do mosquito. (MOSQUITO ENGINEERING: Building a Disease-Fighting Mosquito. Martin Enserink/Science 2000 290: 440-441. (in News Focus)

Oocisto
rompendo-se



Esporozoítas



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

Patogenia

✓ Sintomas mais comuns

➤ Febre

Causada pela hemozoína (pigmento malárico) que é uma substância pirogênica.

➤ Anemia

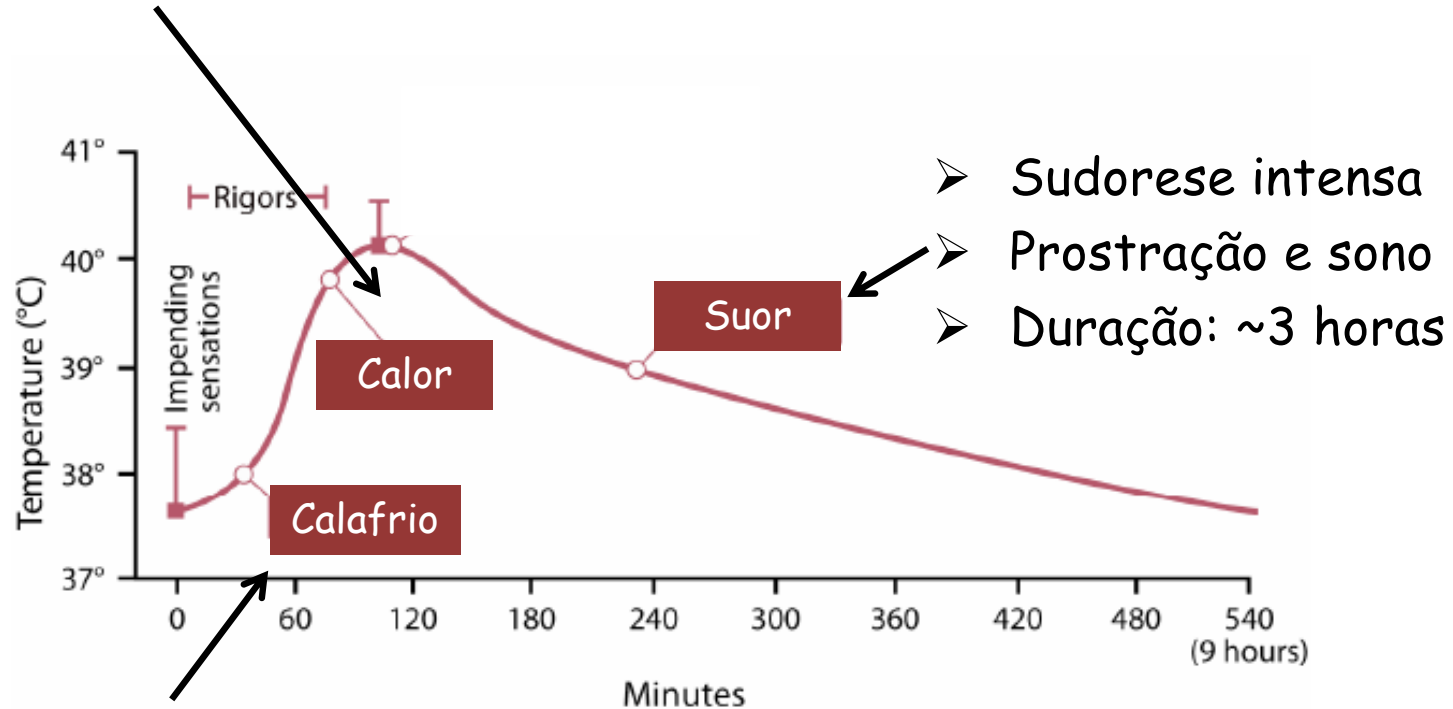
Causada pela destruição das hemácias parasitadas ou das hemácias sadias por hemólise mediada por anticorpos.

➤ Esplenomegalia (baço aumentado)

Causada pela resposta imunológica do paciente à infecção.

Acesso Malárico

- Calor intenso
- Dor de cabeça
- Náusea e vômito
- Temperatura Alta (39-41° C)
- Duração: ~2-8 horas



- Forte sensação de frio
 - Tremores incontrolláveis
 - Náusea e vômito
 - Duração: ~1-2 horas
- | | <i>P. vivax</i> | <i>P. malariae</i> | <i>P. falciparum</i> | <i>P. ovale</i> |
|---------|-----------------|--------------------|----------------------|-----------------|
| Duração | 48 horas | 72 horas | 36-48 horas | 48 horas |
| Terça | Terça benigna | Quartã | Terça maligna | Terça leve |

Complicações Clínicas da Malária

✓ *P. falciparum*

- Malária cerebral
- Anemia grave
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiência renal
- Icterícia acentuada
- Hipertermia
- Vômitos

✓ Gravidez

- Morte materna
- Morte do feto
- Baixo peso ao nascer
- Anemia

✓ *P. vivax*

- Ruptura de baço
- Anemia
- Alterações renais e pulmonares

✓ *P. malariae*

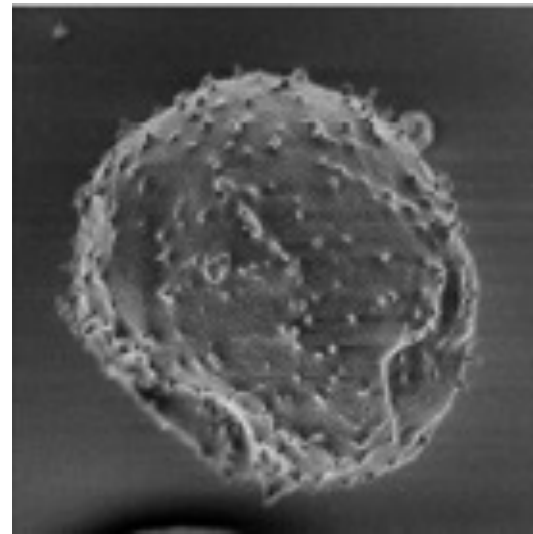
- Imunocomplexos
- Glomerulonefrite

Malária Cerebral

- ✓ Ocorre na infecção causada pelo *P. falciparum*.
- ✓ Se não tratada, leva à morte.

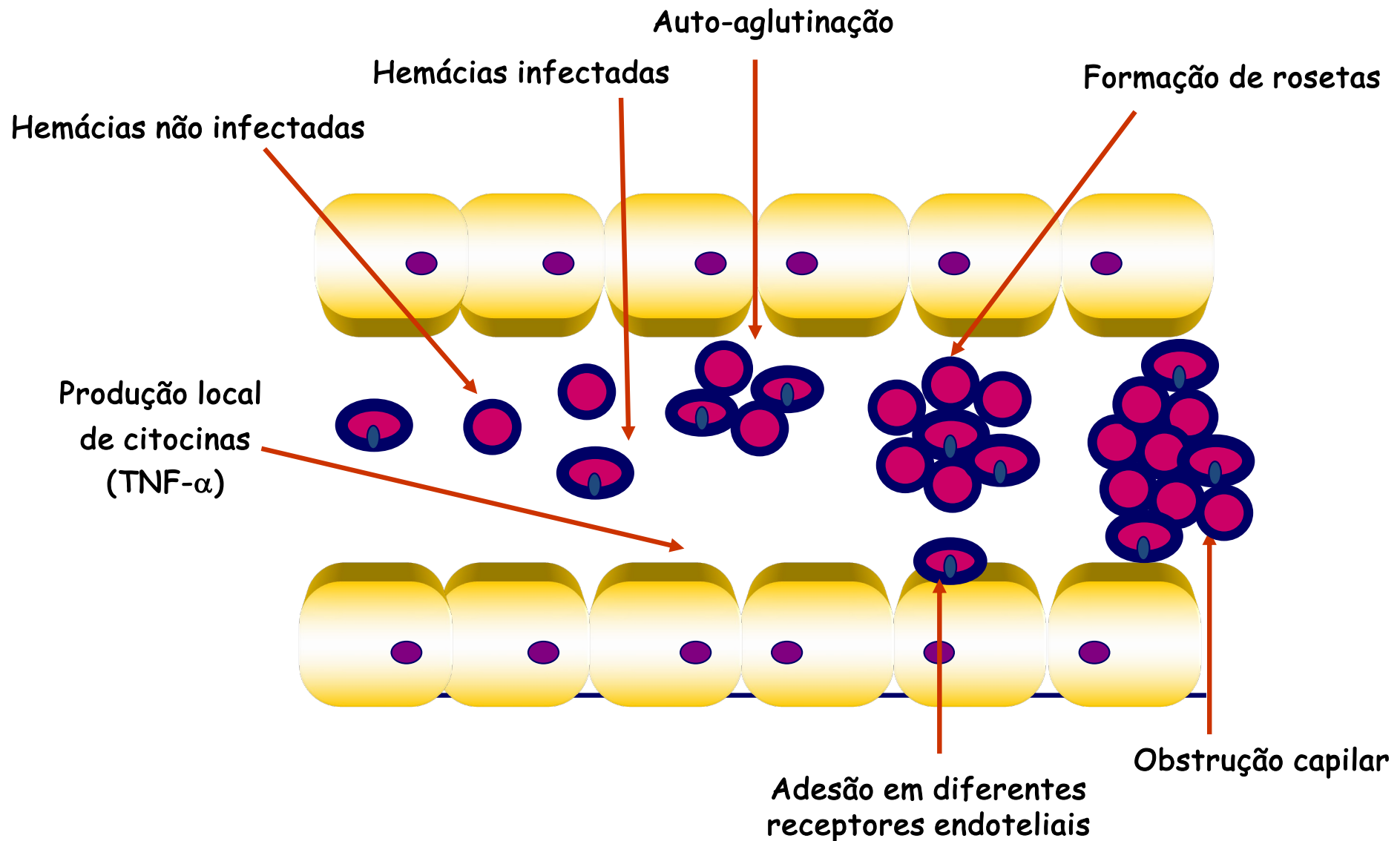


Hemácia
sadia



Hemácia
parasitada

Patologia: citoaderência



Adaptado de Costa et al. (2006)

Resposta Imune

✓ Mecanismos de eliminação do parasita.

- Estágios extracelulares Anticorpos
- Esquizontes hepáticos Linfócitos T CD4 e CD8
- Estágios Sanguíneos Anticorpos e
Linfócitos T CD4

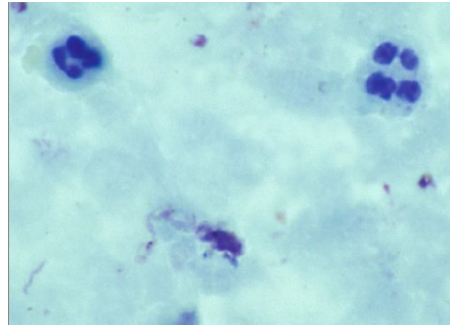
Diagnóstico

Diagnóstico microscópico:



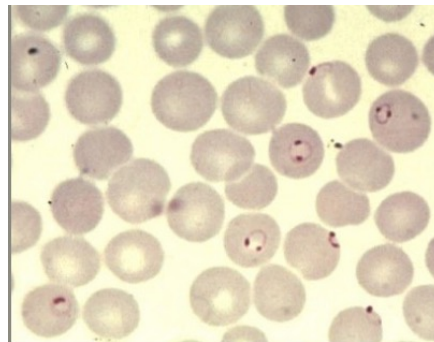
Diagnóstico

Gota espessa



✓ Alta sensibilidade

Esfregaço Fino



✓ Alta especificidade

Diagnóstico

- Diagnóstico microscópico: Gota espessa
("Padrão Ouro")

Exame de 100 campos microscópicos
Método semi-quantitativo → "cruzes"

$\frac{1}{2} +$	= 40 a 60 parasitas por 100 campos (200-300 p/ mm ³)
+	= 1 parasita/campo (301-500 p/ mm ³)
++	= 2-20 parasitas/campo (501-10.000 p/ mm ³)
+++	= 21-200 parasitas/campo (10.001-100.000 p/ mm ³)
++++	= mais de 200 parasitas/campo (>100.000 p/ mm ³)

Formas Sanguíneas (dentro das hemácias)

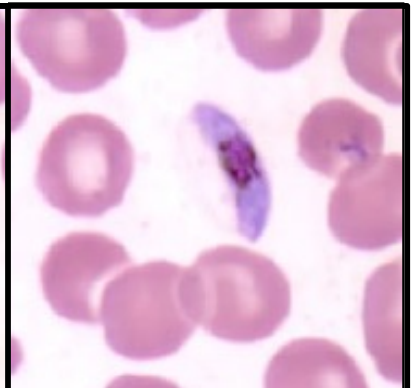
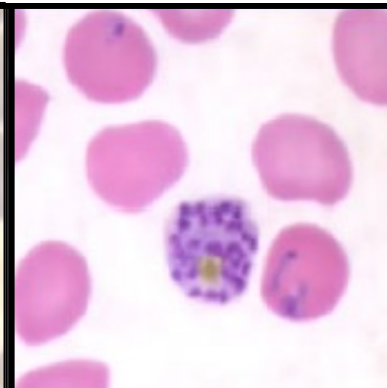
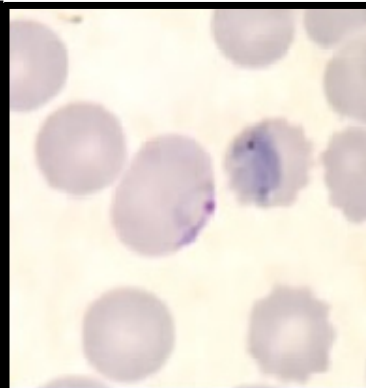
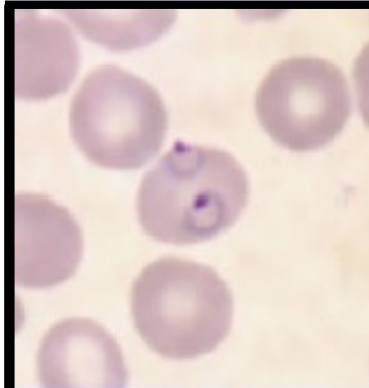
Trofozoítas
Jovens

Trofozoítas
Maduros

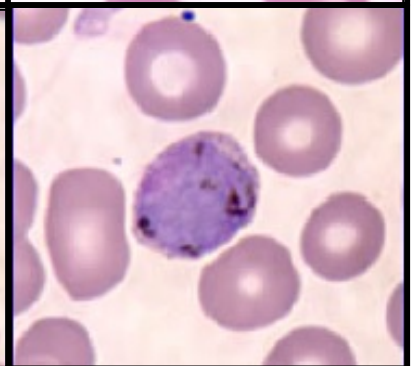
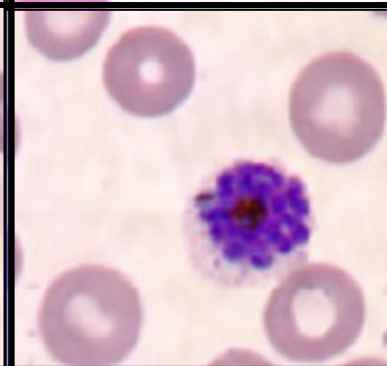
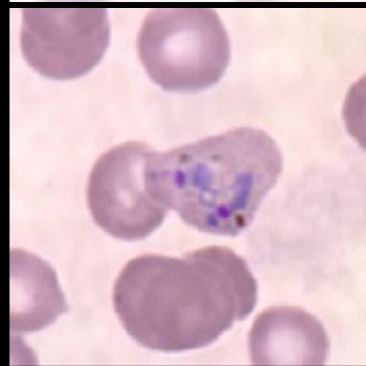
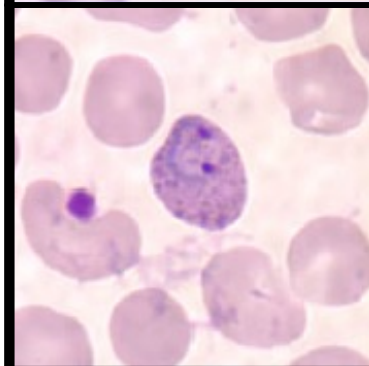
Esquizontes

Gametócitos

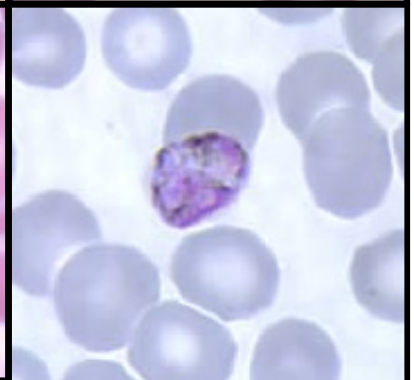
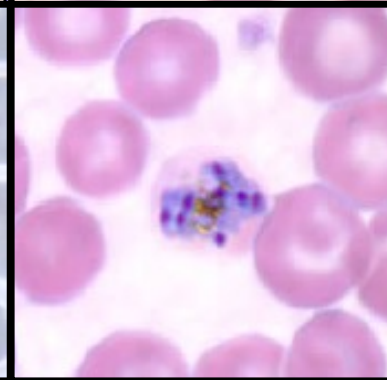
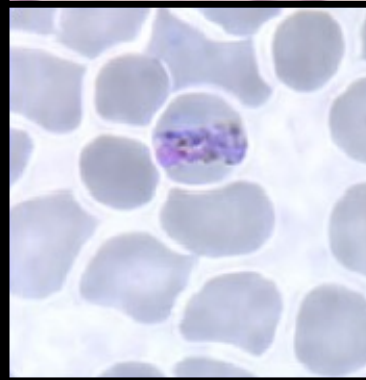
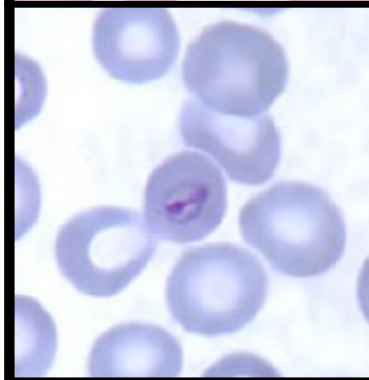
P. falciparum



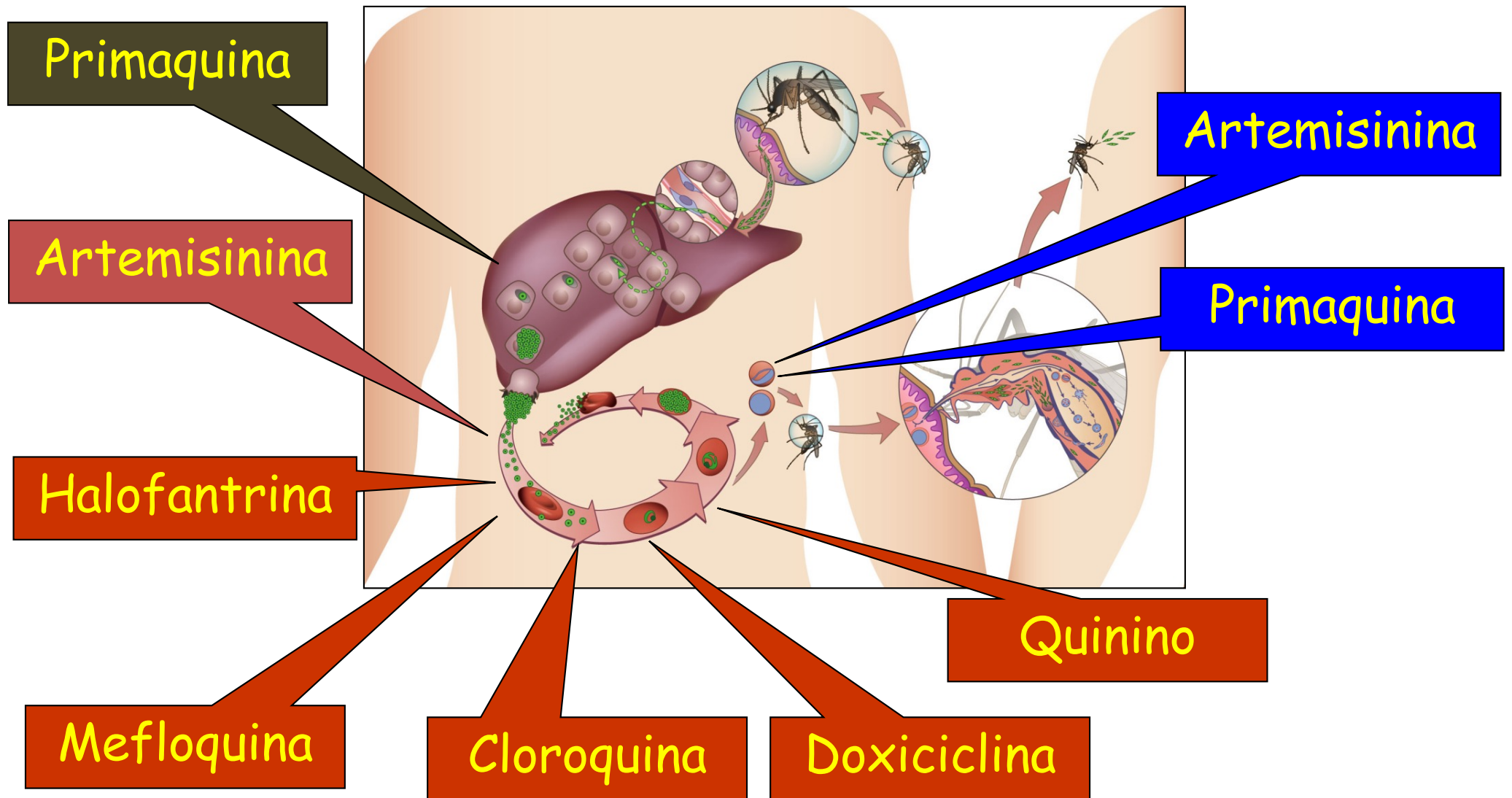
P. vivax



P. malariae



Tratamento



Tratamento

Esquema recomendado no Brasil

	Cloroquina	Primaquina	Mefloquina	Quinina	Doxiciclina
<i>P. vivax</i>	+	+			
<i>P. falciparum</i>		+		+	+
Infecção mista (Pv +Pf)		+	+		
<i>P. malariae</i>	+				

Recaída X Recrudescência

✓Recaídas

Ocorrem nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*.
Reativação das formas hipnozoítas no fígado.

✓Recrudescências

Podem ocorrer em todas as infecções.
São devidas a sobrevivência das formas eritrocíticas no sangue.

Profilaxia

✓ INDIVIDUAL

➤ Evitar a aproximação às áreas de risco após o entardecer e logo ao amanhecer do dia.



➤ Uso de repelentes, dormir com mosquiteiros, telar janelas e portas.



➤ Uso de quimioproláticos.



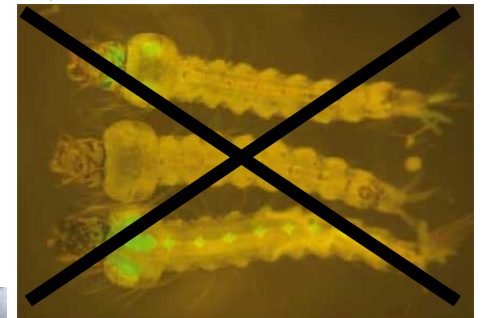
Profilaxia

✓ COLETIVA

➤ CONTROLE

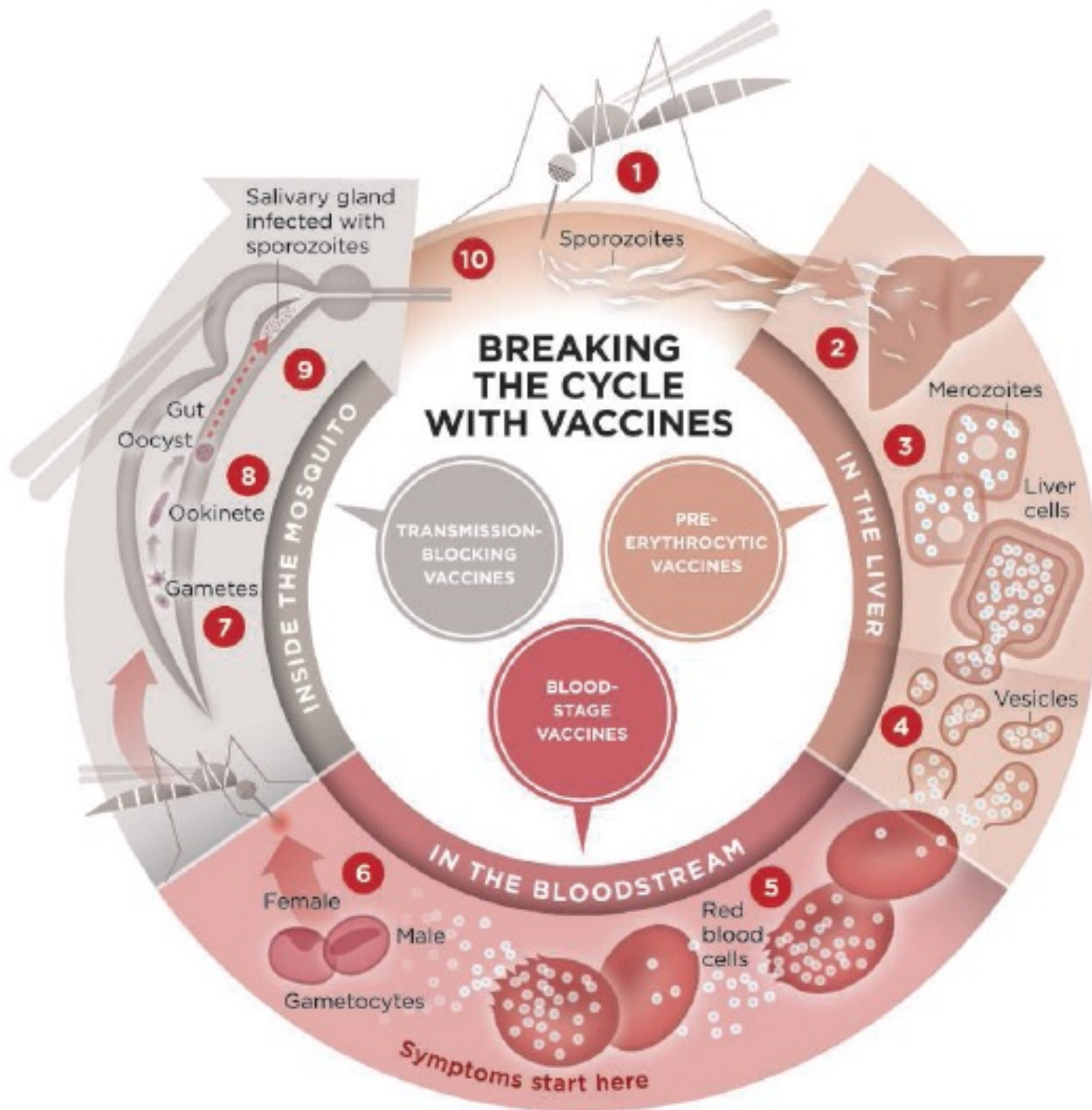
Reduzir a incidência da doença em determinadas áreas.

- Medidas de combate ao vetor.
- Medidas de combate às larvas.
- Medidas de saneamento básico.
- Tratamento dos doentes.



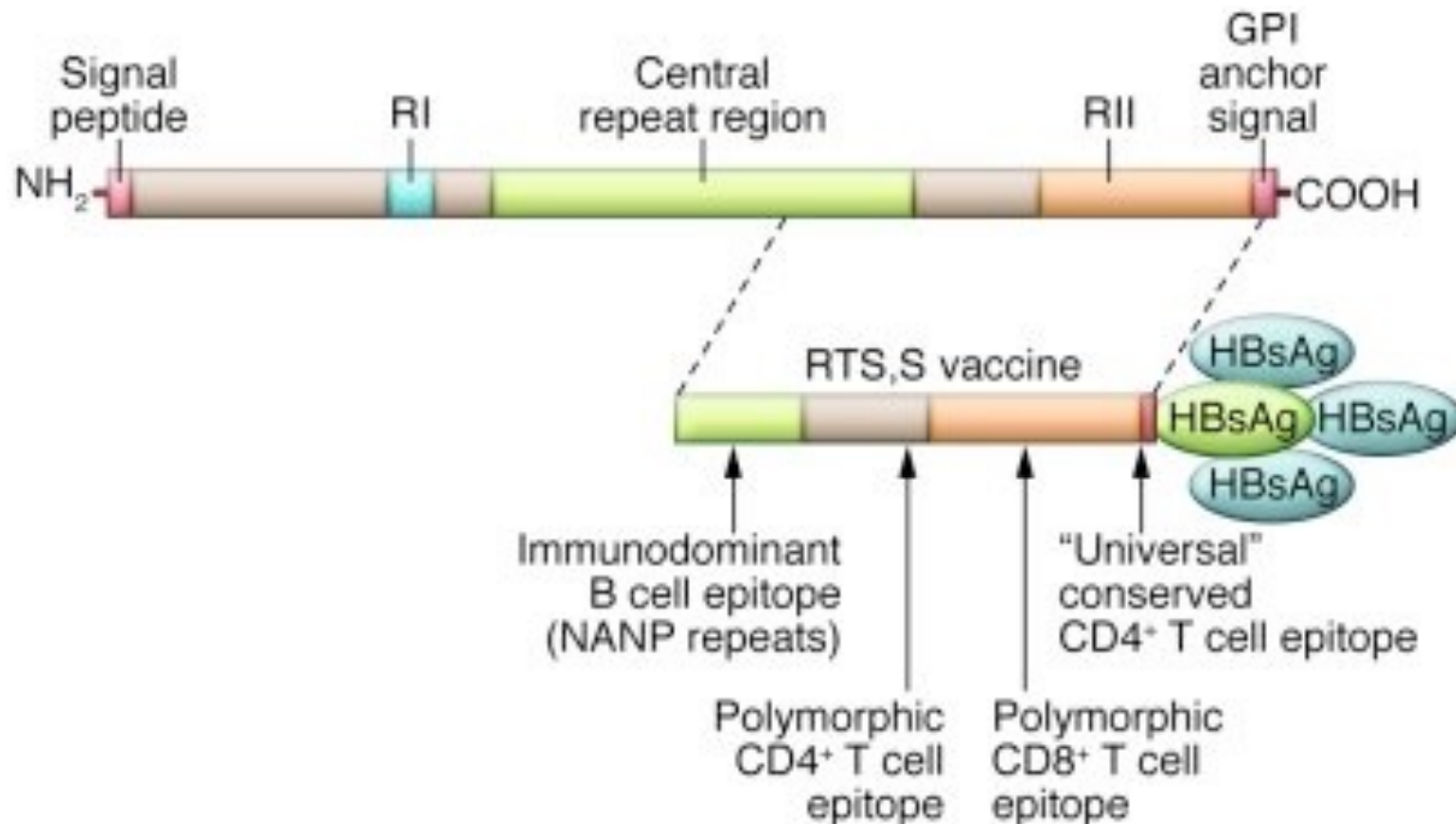
Seria possível uma vacina contra malária?

- ✓ Indivíduos continuamente expostos à infecção pelo parasita desenvolvem imunidade contra a doença. Em áreas endêmicas com o aumento da idade...
 - ✓ *Diminui a mortalidade*
 - ✓ *Diminui a doença severa*
 - ✓ *Diminui o nível de parasitemia*
 - ✓ *Diminui a prevalência de parasitemia*
- ✓ Soro de adultos imunes transfere resistência para crianças.
- ✓ Inoculação de parasitas vivos atenuados pode proteger voluntários contra a infecção.

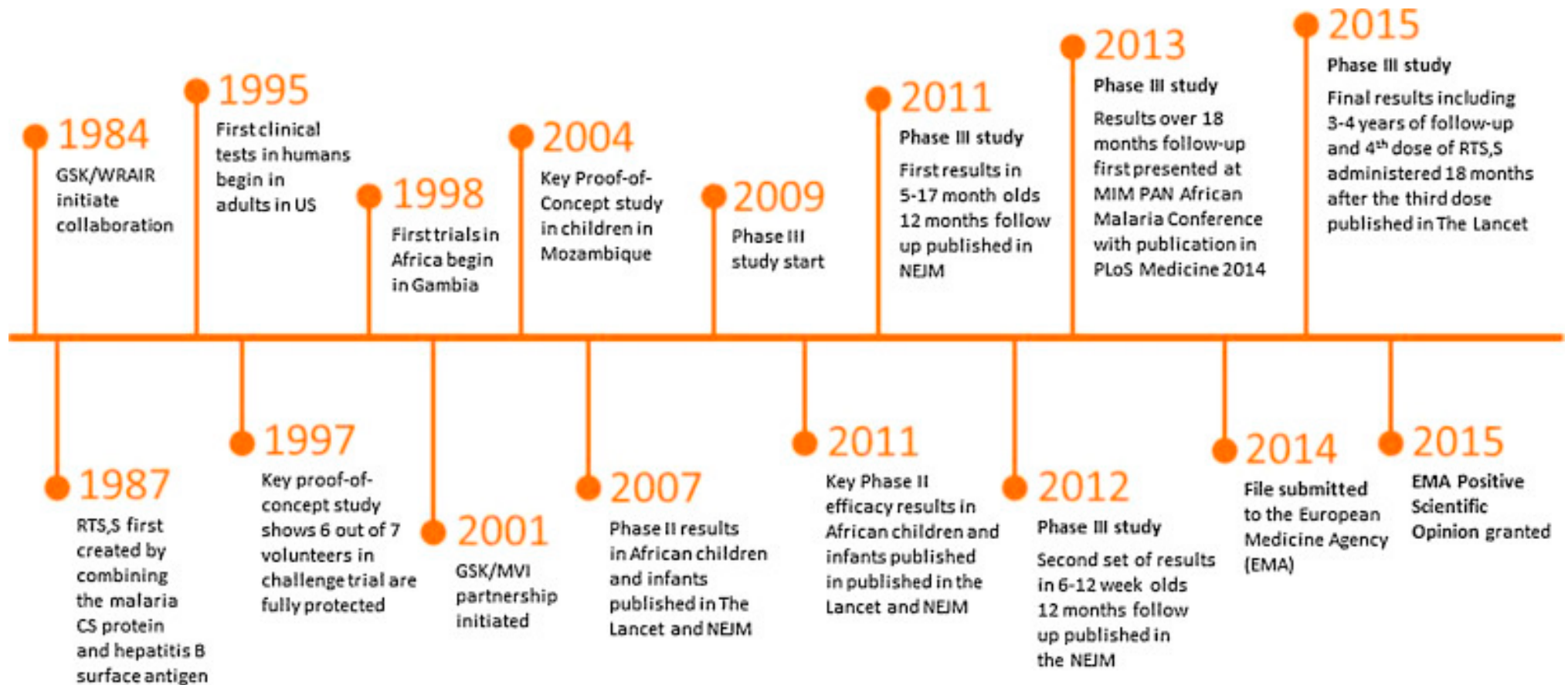


RTS,S – uma vacina contra as formas pré-eritrocíticas

- ✓ Híbrido contendo a região central repetitiva e a maior parte da porção C-terminal da proteína CS fundida com o antígeno de superfície do vírus da hepatite.



Desenvolvimento da vacina RTS,S



2019: vacina entra no calendário oficial de vacinação

2021: recomendada pela OMS

[Health Topics](#) ▾[Countries](#) ▾[Newsroom](#) ▾[Emergencies](#) ▾[Data](#) ▾[About WHO](#) ▾

[Home](#) / [News](#) / WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk

WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk

Historic RTS,S/AS01 recommendation can reinvigorate the fight against malaria

6 October 2021 | News release | Geneva | Reading time: 3 min (859 words)

The World Health Organization (WHO) is recommending widespread use of the RTS,S/AS01 (RTS,S) malaria vaccine among children in sub-Saharan Africa and in other regions with moderate to high *P. falciparum* malaria transmission. The recommendation is based on results from an ongoing pilot programme in Ghana, Kenya and Malawi that has reached more than 900 000 children since 2019.

"This is a historic moment. The long-awaited malaria vaccine for children is a breakthrough for science, child health and malaria control," said **WHO Director-General Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus**. "Using this vaccine on top of existing tools to prevent malaria could save tens of thousands of young lives each

[العربية](#)[中文](#)[Français](#)[Русский](#)[Español](#)

Media Contacts



Carla Drysdale

Communications Officer
World Health Organization

Telephone: +41 22 791 12 50

Mobile: +41 79 716 45 46

Email: cdrysdale@who.int

WHO Media inquiries