

ESTUDO PATOLÓGICO DA MALÁRIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* **ANDRÉ ATALAH PAULUK, ERIK CENDEL TEJADA.**

Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, Núcleo de Ciências Biológicas e da Saúde,
Curso de Biomedicina

RESUMO

PAULUK, André Atallah. Estudo Patológico da Malária por *Plasmodium falciparum*. 2013. Trabalho de Conclusão de curso – Faculdades Metropolitanas Unidas, Núcleo de Ciências Biológicas e da Saúde, Faculdade de Biomedicina, São Paulo, 2013.

Discute-se aqui os principais aspectos envolvidos na patogenia da Malaria por *Plasmodium falciparum*, sua história, mecanismos de transmissão, áreas afetadas, diagnóstico e tratamento. A malária é uma doença favorecida em mais de 60% do território nacional, com concentração de 95% na região amazônica, fato que ocorre principalmente devido ao grande número de regiões ribeirinhas do local. Tornando-se o habitat ideal para o vetor da doença (hospedeiro intermediário), o mosquito do gênero *Anopheles*. O protozoário do *Plasmodium falciparum* é considerado o mais patogênico de seu gênero, conferindo alto índice de mortalidade, isso devido sua resistência aos esquemas de primeira linha de tratamento e seu mecanismo de reprodução. Esse trabalho vai revisar os principais aspectos acima citados, a fim de servir de instrumento acadêmico aos profissionais biomédicos, bem como outros ligados à saúde pública.

Palavras-Chave: *Plasmodium falciparum*, histórico da Malaria no Brasil, métodos diagnósticos de Malaria, *Anopheles*.

ABSTRACT

PAULUK, André Atallah. Pathological study of *Plasmodium falciparum* Malaria. 2013. Thesis – Faculdades Metropolitanas Unidas, Núcleo de Ciências Biológicas e da Saúde, Faculdade de Biomedicina, São Paulo, 2013.

It discusses the main aspects involved in the pathogenesis of *Plasmodium falciparum* Malaria, its history, mechanisms of transmission, the affected areas, diagnosis and treatment. Malaria is a disease favored by more than 60% of the national territory, with a concentration of 95% in the Amazon region, a fact that is mainly due to the large number of regions bordering the site. Making it the ideal habitat for disease vector (intermediate host), the *Anopheles* fly. The protozoan *Plasmodium falciparum* is considered the most pathogenic of its kind, providing a high mortality rate, that due to its resistance to first-line regimens of treatment and its mechanism of reproduction. This paper will review the main aspects mentioned above in order to serve as a tool for academic biomedical professionals, as well as others related to public health.

Keywords: *Plasmodium falciparum* History of Malaria in Brazil, diagnostic methods for Malaria, *Anopheles*.

1 INTRODUÇÃO:

A Malária é uma doença parasitária, febril, aguda, sistêmica, não contagiosa, transmitida por mosquitos do gênero *Anopheles*, sendo o *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi*, a principal espécie encontrada no Brasil. São encontradas nas Américas, três espécies de protozoários que são os responsáveis por causarem a Malária nos seres humanos, são elas: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium malariae*. Também existe uma quarta espécie denominada *Plasmodium ovale*, no entanto esta é somente encontrada no sudoeste asiático e no continente africano (SARAIVA *et al.*, 2009).

A Malária é considerada um problema na história da Humanidade desde a Antiguidade. Estudos apontam como a possível principal causa de morte de diversos primatas precursores do *Homo sapiens*, a exemplo do *Australopithecus*. Existem uma série de referências na antiga literatura das civilizações modernas que relatam febres intermitentes seguidas de calafrios que condizem com os sintomas da Malária. No ano de 2.700 a.C. o Cânon Chinês de medicina, Nei Ching já buscava discutir os sintomas da malária. Da mesma maneira, manuscritos do século VI a.C. encontrados na biblioteca real de Assubanapoli em Nineve (hoje Iraque), através de escavação mencionam febres mortais, remetendo-se à Malária (FRANÇA; SANTOS; VILLAR, 2008).

Diversos filósofos também mencionaram febres relacionadas à Malária, o mesmo ocorreu em diversos escritos de Shakespeare. Hipócrates fora o primeiro a estabelecer uma conexão entre a ocorrência da doença e a proximidade de corpos d'água estagnados. Os romanos também faziam tal relação de modo a se tornarem os pioneiros na drenagem de pântanos (FRANÇA; SANTOS; VILLAR, 2008).

No século XIV passou a ser descrita pelos italianos como mal'ária (que significa ar ruim). De maneira semelhante o termo paludismo foi elaborado pelos franceses, fazendo alusão a pântano (FRANÇA; SANTOS; VILLAR, 2008).

Diversos personagens históricos também padeceram de Malária, são eles: Santo Agostino, Dante Alighieri, o imperador do sacro império Romano Germânico Carlos V. Papa Sixtos V, Urbano VII, os reis da Inglaterra James I, Charles II, o Cardeal Wolsen entre outros. Pedro o Grande também viu seu exército ser dizimado pela doença no ano de 1720 (FRANÇA; SANTOS; VILLAR, 2008).

A Malária foi considerada como "a doença que causou mais mal ao maior número de nações do Continente" sendo essa definição dada pela XI Conferência Sanitária Pan-Americana, em 1942. Durante a segunda Guerra Mundial a aplicação do diclorodifeniltricloroetano (DDT) nos domicílios semestralmente, constituiu uma das principais intervenções sanitárias na tentativa de erradicar a doença. No entanto sua utilização foi abandonada, devido aos inúmeros prejuízos que o seu uso causa ao ecossistema, atingindo tanto as pragas como também a fauna e a flora (ROCHA; FERREIRA; SOUZA, 2006).

1.1 A Malária no Brasil:

No ano de 1942 criou-se o Serviço Especial de Saúde Pública (SESP), no Vale do Rio São Francisco e na região Amazônica, e na região de São Paulo foi criado o Serviço Anti-Malária. De modo que em 1970 apenas 52.500 casos foram identificados na região Amazônica. Mas o surgimento de um novo perfil demográfico nos anos 70, onde a instalação de projetos de Colonização da região Amazônica promoveu profundas mudanças ecológicas, contribuiu para o aumento da incidência de casos de Malária principalmente nas zonas de garimpo, em canteiros de obras e em áreas habitacionais dos projetos de colonização (ROCHA; FERREIRA; SOUZA, 2006).

Devido ao número crescente de casos a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), houve profundo empenho na erradicação mundial da Malária concentrando-se no combate aos mosquitos. No entanto, tal estratégia foi substituída

em 1993 pela Estratégia Mundial de Luta contra a Malária, que apresentava os seguintes objetivos:

- a) Fornecimento de diagnóstico precoce e fidedigno para tratamento eficaz e imediato da doença.
- b) Planejamento e aplicação de medidas preventivas, incluindo o controle dos vetores.
- c) Fortalecer as capacidades locais na investigação aplicada básica para permitir a avaliação da situação da Malária no país, fatores ecológicos, sociais e econômicos determinantes da doença (ROCHA; FERREIRA; SOUZA, 2006).

Na década de 90 a Malária encontrava-se confinada em 79 municípios da região Amazônica ligados à atividade da mineração, nem sempre realizados dentro das normas legais, e às atividades de expansão das fronteiras agrícolas. Também foram registrados inúmeros casos fora da região Amazônica, provocados pela migração de indivíduos infectados dessa localidade (BARATA, 1995).

Em decorrência de tais acontecimentos no final de 1996 e início de 1997 a FUNASA elaborou um plano de controle para a Malária semelhante ao que fora tentado em 1993. Tal plano de controle propunha a formação de convênios entre os municípios, transferindo de maneira direta os mesmos recursos necessários para a realização de ações diagnósticas, terapêuticas e para o controle vetorial. No entanto, muitos municípios utilizaram os recursos recebidos de maneira diversa daquela prevista e tal medida não surtiu resultados satisfatórios (BARATA, 1995).

Em outubro de 1999 a Organização Pan-Americana da Saúde organizou em Lima, no Peru, uma reunião internacional com o objetivo de elaborar uma iniciativa com o intuito de fazer retroceder a Malária nas Américas. A presença de representantes brasileiros nessa reunião foi algo muito esperado, devido ao fato de que 40% dos casos de Malária concentravam-se no país (BARATA, 1995).

Sendo assim, o governo brasileiro apresentou uma proposta denominada Plano de Intensificação das Ações de controle da Malária na Amazônia, comprometendo-se a reduzir em 50% o número de casos da doença até o final de 2001. Tal proposta apresenta cinco elementos que o diferenciam das iniciativas propostas anteriormente:

- a) Forte comprometimento político assumido pelo presidente da República, governadores de estado e prefeitos de municípios para o efetivo controle da Malária no país.
- b) Foco no desenvolvimento regional.
- c) Reconhecimento de que a Malária não constitui apenas um problema de saúde, mas sim um problema que afeta o desenvolvimento social.
- d) Participação dos setores de Meio Ambiente e Reforma Agrária.
- e) Avaliações periódicas.
- f) Financiamento constante dos governos federal e municipal (BARATA, 1995).

2 OBJETIVO:

Historicamente a Malária sempre foi alvo de muitos estudos, devido à sua alta taxa de mortalidade associada, somado à grande facilidade de disseminação da doença e de seu vetor. Uma doença que sempre matou milhões de pessoas, independente da fase em que nos encontrávamos (do ponto de vista histórico). Baseado nessa importância aborda-se aqui desde as características morfológicas do vetor e do parasita, até o diagnóstico e tratamento da doença, passando por estudo de regiões endêmicas, mecanismos de ação nas células-alvo, dados técnicos e estatísticos. O material de estudo vai indicar em qual nível a ciência moderna se encontra na luta contra a Malária, quais os resultados obtidos das políticas de saúde pública atuais na sua prevenção. A proposta aqui é de que não só os profissionais da saúde mas

também pessoas leigas no assunto se sintam confortáveis em ler essa obra de revisão, buscando um maior entendimento do assunto.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

A Malária, também conhecida como maleita, impaludismo, paludismo, febre terçã ou febre quartã, é uma doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium* que se multiplicam nos eritrócitos do sangue do Homem. São quatro as espécies causadoras da Malária humana: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malarie* e *Plasmodium ovale*. Sendo a Malária causada por *Plasmodium falciparum* responsável por 95% das mortes anuais pela doença, devido a sua extrema gravidade (CAMARGO, 2003).

Manifesta-se mais frequentemente por episódios de calafrios, seguidos por febre alta com três a quatro horas de duração. Tais episódios são acompanhados por sintomas de náuseas, dores articulares e cefaléia. Após esse período de crise os sintomas desaparecem, retornando após um ou dois dias e repetindo-se por semanas. O paciente não tratado pode curar-se espontaneamente ou falecer devido a complicações renais, pulmonares e coma cerebral (CAMARGO, 2003).

Particularidades da doença como intervalo entre suas manifestações clínicas e sua gravidade dependem principalmente da espécie de protozoário causador da Malária. Sua transmissão se dá através da picada de mosquitos do gênero *Anopheles* contaminados com o protozoário. Existem diversas espécies participantes desse gênero, todas elas realizando postura de ovos na água, mas diferindo na preferência entre águas paradas, limpas de fluxo lento, sujas ou de fluxo rápido. Algumas espécies exigem uma temperatura mais amena, enquanto outras preferem temperaturas mais quentes. As fêmeas são hematófagas podendo picar apenas uma espécie animal ou diversas espécies. Existem cerca de 350 espécies de *Anopheles* em todo o mundo, sendo que a maioria permite a proliferação do protozoário no interior de seu organismo. No entanto apenas 30 a 50 espécies são capazes de transmiti-lo. As regiões Costeiras do Brasil e a Mata Atlântica são habitats preferenciais de três espécies de anofelinos: *Anopheles cruzi*, *Anopheles bellator* e *Anopheles aquasalis*. No entanto na região Amazônica a principal espécie transmissora conhecida é *Anopheles darlingi* (CAMARGO, 2003).

3.1 Os Insetos Vetores: Anofelinos

Os anofelinos são dípteros que medem menos de um centímetro de comprimento ou de envergadura, possuem corpo delgado e longas pernas. No Brasil são conhecidos como carapanã, muriçoca, savelha ou mosquito prego (REY, 1991).

A maioria dos anofelinos apresentam hábitos crepusculares ou noturnos. Durante o dia dirigem-se para locais onde ficam sobre abrigo de luz excessiva, do vento e dos inimigos naturais. Encontrando também maior grau de umidade durante as horas quentes do dia (REY, 1991).

Habitam locais constituídos por arbustos e locais de vegetação densa. Ao crepúsculo as fêmeas movidas pela necessidade de uma refeição sanguínea dirigem-se em busca de suas fontes alimentares que constituem os animais ou o ser humano. As espécies que apresentam afinidade unicamente pelo sangue de animais são ditas “zoófilas” enquanto as que possuem afinidade pelo sangue dos seres humanos são ditas “antropófilas” (REY, 1991).

Os anofelinos que possuem capacidade de penetrarem nas habitações humanas apresentam participação mais ativa da Malária, do que as espécies que permanecem ao ar livre. Esse traço do comportamento é denominado “domesticidade” ou “endofilia”, enquanto a característica oposta é denominada “exofilia” (REY, 1991).

O ritmo diário dos anofelinos está condicionado por diversos fatores do meio, tais como luminosidade, temperatura e umidade. A luz artificial à noite atrai os

insetos, mas é a diminuição da luminosidade que estimula o hematofagismo. Tal atividade aumenta em uma temperatura ótima em torno de 30°C e a umidade relativa mais favorável está compreendida entre 40% a 80% (REY, 1991).

3.1.2 As espécies encontradas no Brasil:

Anopheles darlingi: é uma espécie caracterizada por sua grande endofilia e notável antropofilismo. É uma espécie claramente suscetível a infecção pelo *Plasmodium*. Cria-se em coleções de água, como represas, lagos, lagoas e remansos de grandes rios. Encontra-se em águas profundas, límpidas e pobre de sais e matéria orgânica (REY, 1991).

Anopheles aquasalis: É uma espécie de distribuição exclusivamente litorânea, tendo em vista a capacidade de criar-se em águas salobras. São mais abundantes durante estações chuvosas, no entanto costumam estar presentes o ano todo. Na região Nordeste apresentam hábitos domésticos, enquanto em outros locais são exofílicos, picando mais frequentemente os animais do que o ser humano (REY, 1991).

Anopheles cruzi e *Anopheles bellator*: Essas espécies desovam na água que se acumula na base das folhas de algumas bromélias, que são conhecidas popularmente pelos nomes de gravatás, caraquatás e carotás. A primeira é encontrada somente no Brasil, estendendo-se do Sergipe ao Rio Grande do Sul, em zonas litorâneas e encostas e planalto. Já a segunda habita a costa brasileira, desde a Paraíba até o Rio Grande do Sul, com exceção dos estados Alagoas e Sergipe. Em condições naturais a proporção de mosquitos infectados por *Plasmodium* é extremamente baixa, devido a densidade pequena destes insetos, sendo que suas áreas de distribuição são caracterizadas por anofelismo sem a presença de Malária (REY, 1991).

3.2 A Malária por *Plasmodium falciparum*:

A maioria dos casos de óbitos em decorrência da Malária são causados naqueles indivíduos infectados pelo *Plasmodium falciparum*. Sua infecção inicia-se através da inoculação do mocrorganismo no organismo humano através da picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles*. Assim ao picar o Homem, este inocula esporozoítos (forma infectante do parasita) presentes na saliva. As células do sistema mononuclear fagocitário conseguem destruir algumas formas, no entanto algumas conseguem penetrar nos hepatócitos, sendo sua multiplicação dada por um processo de divisão múltipla denominado esquizogônia, originando esquizontes teciduais. Após 16 dias, cada esquizonte origina cerca de 10 mil a 40 mil merozoítos, os quais ganham os capilares intra-hepáticos invadindo os eritrócitos. Uma vez no interior dos eritrócitos, transformam-se em trofozoítos os quais crescem e dividem seu núcleo, tornando-se esquizontes sanguíneos que, após sofrerem esquizogônia originam de 8 a 32 merozoítos. Ocorre então ruptura das células infectadas, liberando os merozoítos que reiniciam o ciclo, justificando assim os paroxismos febris. No caso da periodicidade da esquizogônia sanguínea, que no *Plasmodium falciparum* é de 36 a 48 horas, e justificando também a denominação da febre (no caso febre-terça) (GOMES *et al.*, 2011, FRANÇA *et al.*, 2008).

O *Plasmodium falciparum* apresenta menor duração de seu ciclo tecidual, maior capacidade de produção de merozoítos durante a esquizogônia tecidual e eritrocitária além de capacidade de infectar hemácias de qualquer idade. Isso dá ao *Plasmodium falciparum* sua característica hiperparasitária, fato intimamente ligado à gravidade da lesão (GOMES *et al.*, 2011, FRANÇA *et al.*, 2008).

O *Plasmodium falciparum* também possui a capacidade de provocar alterações da microcirculação, fato que também aumenta a gravidade de sua infecção. Logo após a invasão das hemácias pelo protozoário, progressivas mudanças na membrana celular podem ser percebidas, como alterações das propriedades de transporte, exposição dos antígenos de superfície e inserção de proteínas derivadas do

protozoário. As hemácias infectadas passam a apresentar protusões em sua membrana, tal fato facilita a aderência das mesmas às células endoteliais de diversos órgãos como os pulmões, rins e cérebro. O *Plasmodium falciparum* apresenta adesinas que provocam essa citoaderência (GOMES *et al.*, 2011).

Além da citoaderência o processo de formação de rosetas também é evidenciado, nele células infectadas aderem a células não infectadas, formando agregados celulares capazes de interferirem na circulação. As hemácias também tornam-se rígidas comprometendo o fluxo sanguíneo. A ligação das hemácias infectadas às células endoteliais depende da presença de alguns receptores na célula do hospedeiro (tais como :ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1, CD-36) entre outros. Tal quadro promove a liberação de citocinas como o fator de necrose tumoral TNF-alfa, liberado por macrófagos ativados, interleucinas (como IL-1, IL-3 e IL-8) que promovem febre e outras manifestações clínicas características da Malária (GOMES *et al.*, 2011).

A resposta imune contra o *Plasmodium falciparum* inclui diversos mecanismos celulares como a liberação de óxido nítrico e derivados de oxigênio por células fagocíticas. Tal fato promove a destruição esplênica dos eritrócitos infectados. Além disso ocorre também a resposta humoral, onde anticorpos ativam receptores para os macrófagos e monócitos na superfície das hemácias infectadas, o que inibe a expansão da doença (GOMES *et al.*, 2011).

3.3 Manifestações Clínicas da Malária:

Diversas alterações clínico-patológicas podem ser descritas nos casos de Malária grave. Como por exemplo: danos ao Sistema Nervoso Central, insuficiência renal, anemia grave, disfunção pulmonar, coagulação intravascular disseminada, choque, acidose metabólica, hipoglicemia e disfunção hepática. Tais manifestações clínicas serão descritas detalhadamente a seguir (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.1 Malária Cerebral:

A Malária cerebral é uma forma de acometimento do Sistema Nervoso central em indivíduos infectados pelo *Plasmodium falciparum* que gera convulsões e coma, sem qualquer indício anterior de encefalopatia por parte do paciente. Desenvolve-se progressivamente no decorrer dos dias provocando sintomas como dores de cabeça, alterações comportamentais, perda da orientação, convulsões e coma (GOMES *et al.*, 2011, QUEIROZ; TEIXEIRA; TEIXEIRA, 2008).

A Malária Cerebral pode ocorrer em decorrência do seqüestro de eritrócitos e obstrução do fluxo sanguíneo no cérebro, o que promove hipóxia e morte celular. Ou pode se dar também pela exagerada liberação de citocinas do tipo Th 1. É a principal causa de morte em pacientes infectados por *Plasmodium falciparum*, apresentando uma letalidade de 10% a 50% (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.2 Insuficiência renal:

Eventos como citoaderência, formação de trombos embólicos afetando a microcirculação, menor maleabilidade da membrana eritrocitária e consequente redução do fluxo sanguíneo culminam para a isquemia renal. Além disso a liberação de catecolaminas durante a resposta inflamatórias promove vasoconstrição e toxicidade ao parênquima renal (GOMES *et al.*, 2011).

A deposição de imunocomplexos e glomerulopatia mediada pelo sistema imune contribuem para a lesão renal. Tais alterações podem provocar desde pequenas lesões até necrose, de modo que o acometimento tubular é mais freqüente do que o acometimento glomerular (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.3 Acometimento Pulmonar por *Plasmodium falciparum*:

O acometimento pulmonar em decorrência da infecção por *Plasmodium falciparum* apresenta manifestações clínicas variáveis, podendo ser discretas e relacionadas com as vias aéreas superiores, até complicações graves com presença

de hipoxemia, edema pulmonar e morte. Apresenta como manifestações clínicas insuficiência respiratória, progressiva e severa dispnéia, hipoxemia grave não suspensiva à suplementação de oxigênio, taquipnéia, hipocapnia e hipercapnia. Diversos autores também descrevem derrame pleural de pequeno volume (GOMES *et al.*, 2011).

Tais manifestações clínicas apresentam-se tanto no momento diagnóstico, como também horas após a administração de terapêutica anti-malárica (GOMES *et al.*, 2011).

Também ocorre comprometimento hemodinâmico que podem ocorrer na presença ou na ausência de edema pulmonar, que compreendem resistência vascular, variação na pressão capilar pulmonar, e aumento de permeabilidade vascular (GOMES *et al.*, 2011).

Diversas alterações histopatológicas podem ser descritas em casos de comprometimento pulmonar em decorrência da infecção por *Plasmodium falciparum*, tais como:

- a) Espessamento do septo interalveolar.
- b) Edema alveolar contendo áreas de formação de membranas hialinas focais.
- c) Presença de macrófagos no espaço intersticial e na luz alveolar, contendo pigmento malárico e eritrócitos (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.4 Coagulação intravascular disseminada por *Plasmodium falciparum*:

A Malária por *Plasmodium falciparum* promove ativação da cascata de coagulação, gerando diminuição da quantidade de plaquetas no sangue. Há também ativação do Sistema fibrinolítico, mas os episódios hemorrágicos são raros de ocorrerem (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.5 Hipotensão e Choque:

O colapso circulatório é uma condição comumente associada a situações de sepse, edema pulmonar, acidose metabólica, hemorragias em decorrência de lesões no sistema gastrointestinal, ou ruptura do baço. É uma condição caracterizada pela pressão arterial sistólica inferior a 90 mm/Hg, em indivíduos acima de cinco anos de idade e em posição supina. Em sua maioria, caracteriza-se o choque pela resistência vascular periférica reduzida e a função cardíaca preservada (LACERDA *et al.*, 2009, GOMES *et al.*, 2011).

O termo malária algida se refere a pacientes portadores de malária que apresentam choque, o qual parece estar relacionado com insuficiência adrenal aguda, edema pulmonar aguda, sangramentos por coagulação intravascular disseminada, falência miocárdica ou rotura de hematoma subcapsular esplênico. É uma complicação rara que pode ser desencadeada por infecção bacteriana concomitante, deficiência de glicocorticóides decorrentes da insuficiência supra-renal aguda e desidratação (LACERDA *et al.*, 2009, GOMES *et al.*, 2011).

3.3.6 Hipoglicemia:

A estimulação das células pancreáticas por fatores derivados do *Plasmodium* leva a uma situação de hiperinsulinemia que resulta em hipoglicemia. A ocorrência de episódios hipoglicêmicos pode levar a convulsões e coma. Suas manifestações se assemelham a outras decorrentes da malária grave, como: ansiedade, taquicardia, dispnéia, sudorese, convulsões generalizadas e coma, tornando o seu diagnóstico difícil de ser realizado (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.7 Acidose Lática

O aumento anaeróbico da glicose leva a uma condição denominada acidose lática. Isso ocorre devido à mudança das condições aeróbicas do metabolismo, para uma condição anaeróbia, o que leva a um aumento da concentração dos níveis de lactato no sangue (GOMES *et al.*, 2011).

A mudança para o metabolismo anaeróbio ocorre pela hipóxia tecidual decorrente do estado de anemia, aumento da atividade muscular durante as convulsões, elevação da demanda nutricional pelos eritrócitos parasitados, deficiência de tiamina provocando inibição da oxidação da glicose na mitocôndria de eritrócitos parasitados, febre, aumento dos níveis de citocinas e decréscimo da depuração do lactato pelo fígado através da redução do fluxo sanguíneo hepático (GOMES *et al.*, 2011).

Esses pacientes passam a realizar hiperventilação, uma tentativa do organismo para gerar um estado de alcalose, compensando assim a acidose láctica (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.8 Anemia:

A anemia na malária grave é caracterizada por hematócrito inferior a 15% e concentração de hemoglobina inferior a 5 mg/dl. É uma manifestação precoce e muito comum em pacientes portadores de malária, ocorrendo devido a destruição ou seqüestro de hemácias, alterações na eritropoese e perda sanguínea por coagulopatia (GOMES *et al.*, 2011).

Diversas alterações na expressão de citocinas promovem susceptibilidade à anemia grave:

- a) A citocina IL-6 é responsável pela expressão de hepcidina, responsável pela regulação da homeostasia sistêmica do ferro, o que leva a uma diminuição do ferro disponível para o processo de eritropoese.
- b) O fator de transformação do crescimento (TGF) é responsável por inibir a proliferação dos eritroblastos.
- c) TNF-alfa é responsável pela maior clivagem do fator de transcrição eritróide e o INF-gama induz a produção de ligante indutor de apoptose pelos macrófagos (GOMES *et al.*, 2011).

A infecção concomitante por vírus, bactérias e outros parasitas aumentam o risco para desenvolvimento de anemia e também a sua gravidade. Alterações genéticas como hemoglobinopatias, e deficiências nutricionais também promovem essas condições (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.9 Disfunção hepática:

Manifesta-se principalmente por icterícia, hepatomegalia e leve aumento dos níveis séricos de aminotransferases. Em alguns casos há alteração nos aspectos funcionais do órgão, de modo a haver:

- a) Redução na produção dos fatores da coagulação.
- b) Dificuldade da metabolização de antimaláricos
- c) Alterações na gliconeogênese (GOMES *et al.*, 2011).

Tais alterações levam à insuficiência hepática aguda (GOMES *et al.*, 2011).

3.4 Diagnóstico Laboratorial:

A avaliação laboratorial é realizada através da pesquisa microscópica do parasita através do exame de gota espessa corado pela técnica de Giemsa ou Walter, e também pela técnica de distensão sanguínea com posterior análise microscópica, o que permite a identificação da espécie (GOMES *et al.*, 2011).

3.4.1 Técnica de gota espessa:

O sangue pode ser coletado através de punção venosa sem o uso de anticoagulante o por punção digital.

Separa-se duas lâminas limpas que são dispostas em uma superfície plana e horizontal.

Na região central de uma das lâminas adiciona-se uma gota de sangue e com a outra lâmina homogeneizamos a mesma. A coloração da amostra não deve ultrapassar três dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

3.4.2 Técnica de distensão sanguínea:

O sangue pode ser coletado através de punção venosa ou por punção digital.

Separa-se duas lâminas limpas que são dispostas em uma superfície plana e horizontal.

Colocar uma gota de sangue a extremidade de uma das lâminas, e com a outra formar um ângulo de 50° com a gota de sangue.

Desliza-se a segunda lâmina sobre a primeira, de modo a formar um esfregaço sanguíneo delgado.

Fixar a lâmina com álcool metílico e posteriormente corar pela técnica de Giemsa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Existem alguns métodos adicionais para a detecção da malária como pesquisa do parasita pelo método dos capilares corados com laranja de acridina e a técnica de ParaSight, onde utilizam-se anticorpos monoclonais voltados aos antígenos de *Plasmodium falciparum* com sensibilidade e especificidade superior a 95%. Outro método utilizado é a reação de polimerização em cadeia (PCR) para detecção de DNA de *Plasmodium* circulante (GOMES *et al.*, 2011).

3.5 Quimioterapia Antimalárica:

Os fármacos antimaláricos são voltados especificamente para cada etapa do ciclo biológico do *Plasmodium*. Sendo eles:

a) Fármacos eritrocíticos: atuam nas formas presentes nas hemácias dos seres humanos.

b) Fármacos gametocíticos: atuam sobre as formas sexuadas dos parasitas, de maneira que quando este é picado por outro mosquito, evita-se a transmissão da doença para o inseto e conseqüentemente para outras pessoas.

c) Fármacos esporocidas: atuam contra os esporozoítos, sendo capazes de matarem o parasita no momento que estes entram na corrente sanguínea, após a picada do mosquito ou quando são liberados pelos esquizontes hepáticos ou sanguíneos (FRANÇA *et al.*, 2008).

Vale ressaltar que os fármacos antimaláricos são capazes de atuar contra mais de uma forma do protozoário e serem efetivos contra uma única espécie, mas ineficazes contra as outras. Os fármacos antimaláricos são classificados em duas grandes categorias de acordo com o seu modo de ação:

Alcalóides: Inclui alcalóides derivados da *cinchona*, sendo as aminoquinonas e as acridinas. Tais fármacos são capazes de interferirem no metabolismo da glicose e também na habilidade do parasita na digestão da hemoglobina. Impedindo assim a sua alimentação ou intoxicando-o com elevados níveis de ferriprotoporfirina IX, um subproduto tóxico resultante da digestão da hemoglobina (FRANÇA *et al.*, 2008).

Pirimidinas e Biguanidas: Interferem na síntese do ácido tetra-hidrofólico, cofator de grande importância na síntese de aminoácidos e DNA (FRANÇA *et al.*, 2008).

3.5.1 Principais Antimaláricos:

Quinina: pertence à família das aquinolinas incluindo as 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas e os alcoóis quinolínicos. São ativos contra as formas eritrocíticas de *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*. A Cloroquina constitui o fármaco mais eficaz, sendo o mais utilizado na profilaxia e na supressão da doença em diversas regiões endêmicas. Atua como um agente esquizonticida, raramente produzindo efeitos colaterais graves. Criou-se resistência por parte do parasita devido ao seu uso profilático (FRANÇA *et al.*, 2008)

Mefloquina: é uma droga que tem sido utilizada para combate a *Plasmodium* resistente à Cloroquina. Apresenta como principais efeitos colaterais:

complicações gastrintestinais, tonturas e efeitos psicológicos. Sua administração não é recomendada para pacientes epiléticos ou portadores de desordens psiquiátricas (FRANÇA et al. ,2008).

Amodiaquina e Hidroxi-cloroquina: São as duas alternativas mais utilizadas para tratamento de malária causada por *Plasmodium falciparum* resistente à Cloroquina. Entretanto são menos efetivos e a Amodiaquina apresenta toxicidade maior que Cloroquina (FRANÇA et al. ,2008).

O mecanismo de ação dessas drogas não são profundamente conhecidos, as hipóteses levantadas quanto ao seu modo de ação compreendem:

- a) Inibição de ferriprotoporfirina IX polimerase
- b) Inibição da fosfolipase vacuolar
- c) Inibição da síntese protéica e interação com o DNA (FRANÇA et al. ,2008).

No entanto a hipótese principal compreende o acúmulo de bases fracas no lisossomo ácido do parasita e ligação à ferriprotoporfirina IX (grupo heme da hemoglobina), evitando a polimerização da substância pela protoporfirina IX polimerase e interrompendo o mecanismo de detoxificação do parasita, através do qual ocorre conversão da ferriprotoporfirina IX, subproduto tóxico da digestão da hemoglobina, em hemozoína, que é um polímero inerte, insolúvel e atóxico. O acúmulo de ferriprotoporfirina IX dentro dos vacúolos do parasita, levando-o a morte (FRANÇA et al. ,2008).

Alguns tipos de 8-aminoquinolinas são extremamente eficazes contra formas teciduais e em estágios sexuais, sendo considerados a única classe de fármacos gametocidas. Pramaquina e Primaquina são exemplos. Mas não são eficazes contra *Plasmodium falciparum* (FRANÇA et al. ,2008).

3.5.2 Imunização:

Atualmente não existe nenhum produto vacinal eficaz contra a Malária. Diversos estudos foram feitos em humanos, no entanto cabe ressaltar o realizado com o objetivo de imunizar contra as formas esporozoítas, por meio da utilização de peptídeos sintéticos contra a proteína circunsporozoíta, protetora em animais, mas ineficaz em humanos (CIMERMAN; CIMERMAN, 2002).

A vacina antimerozoíta é a que possui maior número de estudos para sua realização. A única vacina que se encontra em fase de ensaios de campo é a spf-66, sintetizada com modelos químicos de componentes proteicos do *Plasmodium falciparum*, mostrando-se segura e eficaz em voluntários, porém o estudo realizado em humanos ainda é considerado conflitante. A vacina spf-66 ainda está sendo avaliada pela Organização Mundial de Saúde (CIMERMAN; CIMERMAN, 2002).

4 CONCLUSÃO:

Como visto a Malária por *Plasmodium falciparum* constitui uma emergência médica cujo diagnóstico e imediato tratamento é de grande importância para a sobrevivência dos pacientes acometidos pela mesma (GOMES et al. ,2011).

Seu prognóstico encontra-se intimamente relacionado com o início precoce da terapêutica e também com medidas de suporte adequadas para o caso de complicações. Médicos utilizam diversas escalas que permitem a estratificação de pacientes portadores de malária grave, como o modelo *Malária Prognosis score* e o modelo *Severity Prognostic Score*, ambos apresentando excelente sensibilidade e especificidade. Outro escore denominado *Coma Acidosis Malária* também vem sendo utilizado para monitoração a evolução clínica de pacientes, monitorando a função renal (GOMES et al. ,2011).

A Malária por *Plasmodium falciparum* quando diagnosticada rapidamente, e devidamente tratada, apresenta profundo decréscimo em sua mortalidade. No entanto não devemos esquecer que as medidas profiláticas para combate a doença em todo o

mundo não devem ser substituídas ou relegadas para segundo plano. Pois somente com a devida profilaxia a Malária poderá finalmente ser erradicada (GOMES *et al.*, 2011).

5 REFERÊNCIAS:

- BARATA R.D.C. Malária no Brasil: Panorama Epidemiológico da Última Década. Cad. de Saúde Pública. Rio de Janeiro, v.11, n.1, jan/mar.1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária.** Brasília. 2005.112p.
- CAMARGO E. P. Malária, maleita, paludismo. Ciencia e Cultura, São Paulo, v. 55, n. 1, Jan. 2003.
- CIMERMAN B.; CIMERMAN S. Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais. São Paulo: Atheneu, 2002.
- FRANÇA T.C.C. ; SANTOS M.G. ; VILLAR J.D.F. Malária: Aspectos Históricos e Quimioterapia. Química Nova. Rio de Janeiro, v.31, n.5, ago. 2008.
- GOMES A.P. *et al.* Malária grave por *Plasmodium falciparum*. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. São Paulo, v.23, n.3, ago. 2011.
- LACERDA M.V.G. *et al.* Malária Álgida: Um diagnóstico sindrômico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. São Paulo, v.42, n.1, jan-fev. 2009.
- QUEIROZ L.N. ; TEIXEIRA M.M. ; TEIXEIRA A.L. Imunopatogênese da Malária Cerebral. Revista Brasileira de Neurologia, v.44, n.1, fev-mar. 2008.
- REY L. Parasitologia: Parasitos e doenças parasitárias nas Americas e na Africa. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- ROCHA M.N.A. ; FERREIRA E.A.P. ; SOUZA J.M. Aspecto Histórico da Malária. Revista Paranaense de Medicina. Paraná, v.20, n.3, jul/set. 2006.
- SARAIVA M.G.G. *et al.* Espansão urbana e distribuição espacial da Malária no município de Manaus. Revista da Sociedade de Medicina Tropical. São Paulo, v.42. n.5, set/out. 2009.