



Malária: uma abordagem dinâmica sobre a doença

Malaria: a dynamic approach about the disease

João M. A. de Oliveira^{1*}, Layele M. D. de Oliveira²

¹ Claretiano Centro Universitário, Boa Vista, Roraima, Brasil.

² Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Roraima, Boa Vista, Roraima, Brasil.

RESUMO

Introdução: A malária é uma doença secular, considerada como a doença de maior impacto no mundo, é endêmica em diversos Estados da Amazônia brasileira, seu agente etiológico são protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo sua transmissão feita pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles*. **Métodos:** Foram utilizadas as principais bases de informações científicas textos sobre a doença em seus mais variados aspectos como, epidemiologia, biologia da doença, parasita e do vetor; aspectos clínicos e outros pontos importantes que pudessem dar condições de entendimento amplo a respeito dessa parasitose sanguínea. **Desenvolvimento:** A malária pode ser chamada de paludismo, febre palustre, impaludismo, maleita, sezão febre terçã (benigna ou maligna) febre quartã, tremedeira, bateadeira, dependendo da região. É uma doença endêmica dos Estados que compõem a Amazônia brasileira. Possui ampla distribuição mundial e diversos aspectos clínico-epidemiológicos envolvidos em seu ciclo biológico. **Conclusão:** Contudo foi possível concluir que, apesar de poucos, os estudos sobre a malária em seus diversos aspectos, tem impacto significativo na elaboração de metas para o seu controle e no desenvolvimento de estudos diversos sobre a doença.

Palavras-chave: Malária, plasmódios, endêmica e epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Malaria is a secular disease, a disease with the greatest impact in the world. It is endemic in several states of the Brazilian Amazon. Its etiological agent is protozoan of the genus *Plasmodium*, its transmission being caused by mosquito bites of the genus *Anopheles*. **Methods:** It was used the main bases of scientific information texts about the disease in its most varied aspects such as: epidemiology, disease biology, parasite and vector; Clinical aspects and other important points that could give conditions of broad understanding regarding this blood parasitosis. **Development:** Malaria can be called malaria, palmar fever, malaria, malaria, sezão terçã fever (benign or malignant) quartã fever, shaking, or an electric kettle depending on the region. It is an endemic disease of the States that make up the Brazilian Amazon. It has a wide world distribution and several clinical-epidemiological knowledge involved in its biological cycle. **Conclusion:** However, it was possible to conclude that, despite a few studies on malaria in all its aspects, it has a significant impact on the development of goals for its control and the development of diverse studies on malaria.

Keywords: Malaria, plasmids, endemic and epidemiology

*Autor correspondente (corresponding author): João M. A. de Oliveira
Claretiano Centro Universitário
Av. Parma, n 58, Joquei Clube, Boa Vista, Roraima, Brasil.
CEP 69313-157
E-mail: marcelo.biomed91@gmail.com
Recebido (received): 31/07/2017 / Aceito (accepted): 18/10/2017

1. INTRODUÇÃO

1.1. POR QUE ESTUDAR MALÁRIA?

Graças ao grande investimento em programas de controle e eliminação da malária foi possível ver um progresso significativo na redução da mortalidade da doença entre 2000 e 2016. O GTS - Global Technical Strategy for Malaria, sigla inglês para Estratégia Técnica Global para a Malária 2016-2030, é uma estratégia da OMS voltada para a eliminação dessa parasitose no mundo. Essa estratégia indicou que o investimento anual em controle e eliminação

da malária precisam aumentar para US \$ 6,4 bilhões por ano até 2020.

Em 2000 o Relatório Mundial da Malária da Organização Mundial da Saúde mostrou que a malária era considerada endêmica em 108 países e territórios, ou seja, quase metade da população mundial estava sob o risco da doença. O relatório mais atual da OMS mostrou que esse número caiu para 91 países e territórios, conforme mostra o mapa da OMS do Relatório Mundial da Malária (2016) ilustrado na Figura 1. A maior parte da mudança pode ser

atribuído à implantação em grande escala das intervenções de controle da doença. Pouco mais da metade (51%) das crianças com febre buscando cuidados em unidades de saúde pública em 22 países africanos em 2015 receberam o teste diagnóstico para malária quando comparado com dados de 2010 (29%). Mesmo com todos os esforços, a malária continua como um grave problema de saúde pública. Foram registrados 212 milhões de novos casos e destes, 429 mil

morreram por conta da doença no mundo em 2015 (HWO, 2016), evidenciando uma lacuna que prejudica a cobertura das principais ferramentas de controle da doença. Deixando claro a necessidade de mais estudos que relacionem formas de controle eficiente da malária. Além disso, estudos que apontem dados para que se possa conhecer mais sobre a epidemiologia e distribuição da malária no mundo.

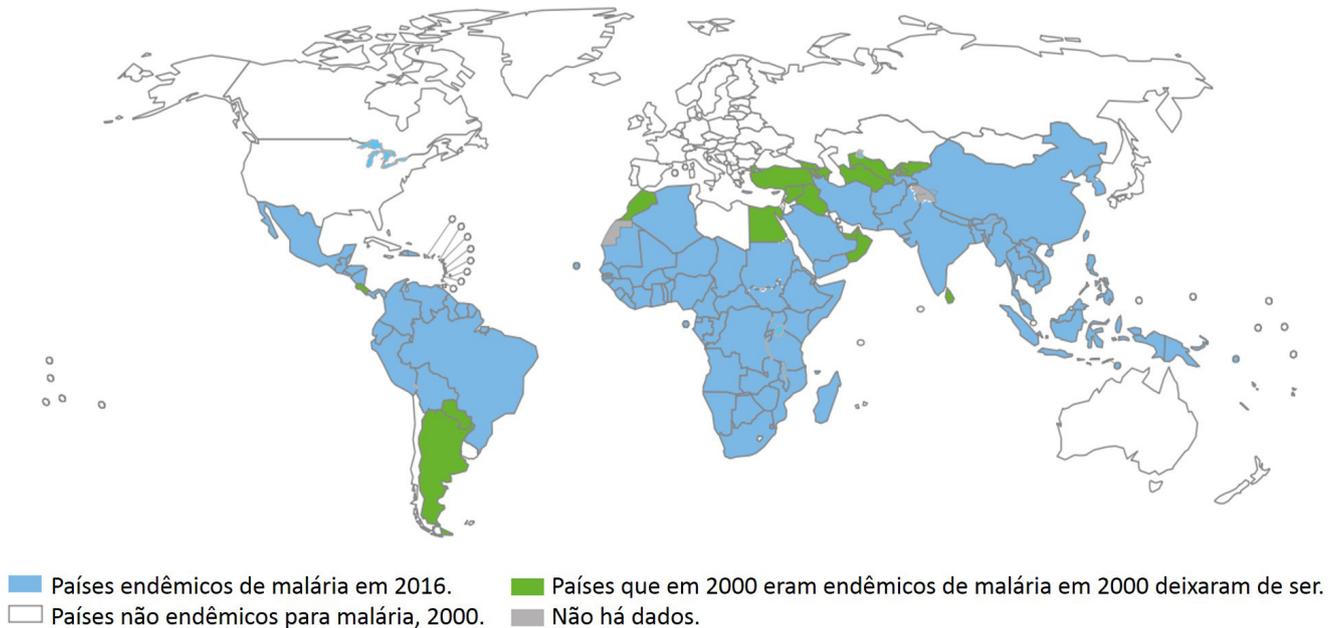


Figura 1. Países endêmicos para malária em 2000 e 2016. Atual quadro epidemiológico da malária no mundo. Em 2000 eram 108 países considerados endêmicos para malária. Em 2016 são 91 países. Fonte: WHO, 2016 (adaptado).

2. MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste texto, foi necessária uma revisão da literatura, utilizando-se estratégias de busca definida, com os seguintes descritores: malária, *Plasmodium*, febre terçã, febre quartã e epidemiologia da malária em conformidade com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). As literaturas escolhidas foram capítulos de livros, manuais de tratamento e diagnóstico da malária e artigos na base de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (U. S. National Library of Medicine). Do total de 48 literaturas pesquisadas, foram filtradas 26 literaturas, por conveniência e relação com os descritores, para o desenvolvimento deste trabalho. O critério para a escolha dos materiais foi – a descrição da doença (malária); aspectos históricos; aspectos clínicos e epidemiológicos; ciclo biológico e conceitos básicos. Artigos que não traziam informações como: história natural da malária; aspectos epidemiológicos e clínicos; ciclo biológico e transmissão; foram automaticamente descartados.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA E CONCEITUAL DA DOENÇA

Desde a antiguidade a malária sempre foi alvo de atenção e preocupação. Várias literaturas antigas e da civilização moderna relatam febres malignas e calafrios consistentes com os sintomas de malária. Hipócrates, na era pré-cristã foi o primeiro a descrever suas características de ocorrência sazonal e de febre com padrão paroxístico e intermitente;

além de relatar a possibilidade das doenças acontecerem ligadas a fatores ambientais. Além dos escritos de Hipócrates, alguns filósofos da antiguidade como Homero, Aristóteles, Platão, Sócrates, Horácio, Tacitus, Carus, Varro, Chaucer e Pepys, mencionam febres relacionadas à malária. Outra evidência forte do curso histórico da malária foi o encontro de manuscritos do século VI a.C. escavados da biblioteca real de Assurbanopoli em Nineve, o que corresponde ao Iraque hoje, mencionam febres mortais semelhantes à malária que afligiam a população da antiga Mesopotâmia. Entretanto, somente por volta do século XIX que o termo malária teve origem. (NEVES, 2016; OLIVEIRA-FERREIRA, 2010; BRUCE-CHWATT, 1988).

A ideia de que a doença era causada por vapores nocivos exalados dos pântanos tiberianos, foi defendida por escritores Italianos, que a designou de "mal aria", cujo sentido literal é "mau ar". Embora estudos estivessem em andamento, apenas em 1880 que o parasita pode ser observado no sangue de um paciente com malária, pelo médico francês Charles Louis Alphonse Laveran. Em 1884, Gerhardt conseguiu provar que a malária era uma hemoparasitose, através reprodução da doença por meio de transfusão de sangue infectado. Em seguida, 1885, Golgi e cols. descreveram o ciclo assexuado do parasito. Em 1891 a morfologia dos parasitos sanguíneos foi demonstrada através do método de esfregaços corados desenvolvido por Romanowsky (TAUIL PL, 2006; NEVES, 2016).

É a protozoose de maior impacto no mundo acometendo importante contingente de pessoas e colocando sob risco cerca de 40% da população mundial, aproximadamente

2,4 bilhões de pessoas, principalmente em países subdesenvolvidos. Sua transmissão se dá pela picada no momento do repasto sanguíneo de fêmeas do gênero *Anopheles*. É uma doença encontrada em mais de 100 países. No Brasil é endêmica na região norte (WHO, 2000).

A malária pode ser chamada de paludismo, febre palustre, impaludismo, maleita, sezão, febre terçã (benigna ou maligna) febre quartã, tremedeira e bateadeira dependendo da região. Ocorre, sobretudo na África, na Região Amazônica da América do Sul e no Sudeste Asiático, sendo que sua maior incidência é no continente africano, mais precisamente ao sul do deserto do Saara. Os dados mais atuais contam que cerca de 300 milhões de pessoas contraem malária por ano em todo o mundo, especialmente nas áreas subtropicais e tropicais do planeta. Destas, cerca de 1,5 a 2 milhões morrem. Outro dado bastante preocupante segundo Relatório Mundial de Malária da OMS (2015) é que a África Subsaariana registrou 90% dos casos de malária e 92% das mortes são de crianças. Embora tenha distribuição distinta, a malária está presente em mais de 100 países. Os mais comprometidos são Índia, Brasil, Afeganistão e países asiáticos, incluindo a China (REINERS, 2010; WHO, 2016).

A malária foi uma das doenças mais disseminadas da América do Norte, impedindo inclusive o desenvolvimento das colônias norte-americanas por alguns anos (DUFFY, J, 1953). A malária é endêmica no Brasil, incide predominantemente na Amazônia Legal, área que compreende os Estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão, totalizando 808 municípios sendo assim, a região amazônica é responsável por 99% dos casos autóctones do país (SANTELLI, et al, 2016).

No Brasil, a área endêmica abrangia todos os estados total ou parcialmente, excluindo-se apenas o estado do Rio Grande do Sul e a área que hoje corresponde ao Distrito Federal. Por volta do início da década de 1940, o número estimado de casos por ano era equivalente a seis milhões, dado que representava aproximadamente 20% da população daquela época. Ao longo dos anos e com o auxílio da Campanha de Erradicação da Malária (CEM) que trouxe o diagnóstico laboratorial diferencial eficiente, o tratamento imediato e adequado da doença, medidas mais recentes como a oferta de mosquiteiros tratados com inseticida (MTI), pulverização e testes rápidos para o diagnóstico da malária em áreas sem laboratório, o número de casos e a área de abrangência da malária foram reduzidos, considerando inclusive a eliminação da doença na Região Extra-Amazônica onde, a partir de 1993 as notificações foram reduzidas a menos de 1% (BRASIL, 2006; SANTELLI, et al, 2016).

3.2. BREVE HISTÓRICO DA EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO BRASIL

Atualmente, a maioria dos casos de malária registrados em regiões que não fazem parte da Amazônia é proveniente dos estados daquela região e de outros países endêmicos, principalmente do continente Africano e do Paraguai. A maior parte dos casos autóctones fora da região amazônica ocorre pela semelhança entre as regiões, como áreas cobertas pela Mata Atlântica nos estados do Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia. Além de casos esporádicos nos estados de Goiás, Mato Grosso do Sul, Piauí e Ceará. No período de 1960 a 1976 foram

registrados em média menos de 80 mil casos de malária por ano na região amazônica.

Por conta dos processos de colonização, construção de rodovias, mineração e outras fortes atividades econômicas, a partir de 1977, iniciou-se um processo de redistribuição desordenada da doença entre pessoas que se mudaram para regiões endêmicas e retornaram as suas regiões de origem, chegando a quase 560.000 casos, em 1989.

Conhecido como efeito serrote, a partir de 1990 houve redução dos casos de malária no Brasil e a elevação nos anos seguintes. Na Região Norte, em 1993 houve queda nos casos da doença, contabilizando 483.367, uma redução de quase 14% ao comparar com 1990. Quase uma década mais tarde, em 1999 foram registrados 637.474 casos da doença, logo mais em 2002 foram 349.896 registros, uma queda de 45% em comparação com 1999. Porém, houve um aumento lastimável nos casos de malária na Região Norte de 74%, ou seja, de 349.896 em 2002 para 607.751 em 2005.

As formas de transmissão da doença não é uniforme, para tornar claro a quantidade de casos da doença, utiliza-se o índice parasitário anual (IPA) que classifica as áreas de transmissão e determina o risco de determinada população entrar em contato com a doença. O IPA é classificado em riscos: alto risco - IPA maior que 49,9 casos de malária por mil habitantes. Médio risco, IPA entre 10 e 49,9 casos/1.000 habitantes. Baixo risco, IPA de 0,1 a 9,9 casos/1.000 habitantes e zero, ou seja, sem risco (BRASIL, 2005).

Com a introdução do esquemas terapêuticos de primeira linha com derivados de artemisinina para malária por *Plasmodium falciparum*, houve redução nos casos para 550.847 em 2006. Dois anos mais tarde foram registrados 315.808 casos, uma redução considerável de quase 43%. No ano de 2010 houve um leve aumento nos casos, porém, a partir de 2011 tem-se observado uma queda constante nos registros da doença. O menor registro da doença tem-se visto de 2014 em diante, podendo considerar o menor registro em 35 anos, 144.100 casos (SANTELLI, 2016). Embora haja redução dos casos da doença no Brasil, é importante deixar claro que o constante movimento de pessoas pelas suas diversas atividades profissionais e suas condições de moradia; falta de controle do vetor e principalmente questões ligadas a refúgio de populações de países vizinhos, a malária é ainda um grande problema de saúde no Brasil.

3.3. BIOLOGIA GERAL DA DOENÇA

A malária é considerada uma doença infecciosa, febril, aguda, parasitária, sistêmica, não contagiosa e de transmissão vetorial. Seu agente etiológico são protozoários pertencentes ao filo Apicomplexa, família Plasmodiidae e ao gênero *Plasmodium*. Embora seja conhecido aproximadamente 200 espécies de *Plasmodium*, apenas quatro são responsáveis pela malária humana, são elas: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*, sendo que este último ocorre apenas no continente africano e sudeste asiático. No Brasil as espécies de *Plasmodium* se distribuem, no que se refere a sua frequência na ordem: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium malariae*. A morfologia dos plasmódios é variada, tendo suas características marcantes de acordo com o seu estágio de desenvolvimento e com suas características específicas (NEVES, 2016).

Caracterizada como doença heteroxênica, ou seja, a malária possui dois hospedeiros: o homem, como

hospedeiro definitivo e o mosquito como hospedeiro intermediário. O habitat do parasita é variado para cada fase do ciclo dos plasmódios humanos. A transmissão natural da malária ao homem se dá quando fêmeas de mosquitos anofelinos do gênero *Anopheles* parasitadas com esporozoítos em suas glândulas salivares, inoculam estas formas infectantes durante o repasto sanguíneo. No Brasil a espécie mais frequente de vetor da malária é o *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi*. Para que o mosquito adquira o parasita o homem ou primatas não-humanos devem estar carregando assintomaticamente, formas sexuadas do parasito (BRASIL, 2002; FORATTINI 2003).

3.4. CICLO BIOLÓGICO E TRANSMISSÃO

No momento do repasto sanguíneo a fêmea do *Anopheles* inocula até 200 esporozoítos no homem, conforme mostra a Figura 2, fase 1. Estes esporozoítos permanecem na pele por cerca de 15 minutos até atingirem a corrente sanguínea. Apesar de não apresentarem cílios ou flagelos, os esporozoítos são móveis. Cerca de 30 minutos após penetrarem no corpo, os esporozoítos chegam ao fígado e invadem os hepatócitos. Alguns autores afirmam que essa viagem é mediada por orientação de proteínas na superfície da célula do parasita. Embora não haja interação entre os

esporozoítos e as demais células, somente os hepatócitos são seu alvo de ação. Alguns esporozoítos são destruídos por células do sistema mononuclear fagocitário, enquanto outros penetram nos hepatócitos (NEVES, 2016; FLORENS L, et al, 2002).

No momento em que os esporozoítos invadem os hepatócitos, diferenciam-se em trofozoítos pré-eritrocíticos, evidenciados na fase 2. Estes trofozoítos se reproduzem por reprodução múltipla-esquizogonia (reprodução assexuada) originando os esquizontes teciduais, células multinucleadas que ao atingirem maturidade celular, passa pelo processo de citocinese e da origem a aproximadamente 10 a 40 mil merozoítos, fase 3 (NEVES, 2016; CERAMI, et al, 1992 & SIQUEIRA-BATISTA, et al, 1999).

Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, o mosquito inocula populações com características genéticas diferentes. Alguns se desenvolvem rapidamente e dão andamento ao curso da infecção. Já outros chegam aos hepatócitos e ficam em estado de latência. Para as células que desenvolvem essa característica é dado o nome de hipnozoíto. Estes são responsáveis pelas recaídas tardias da doença. As recaídas são nada mais que ciclos pré-eritrocíticos e eritrocíticos por esquizogônias tardias dos hipnozoítos no interior dos hepatócitos (NEVES, 2016).

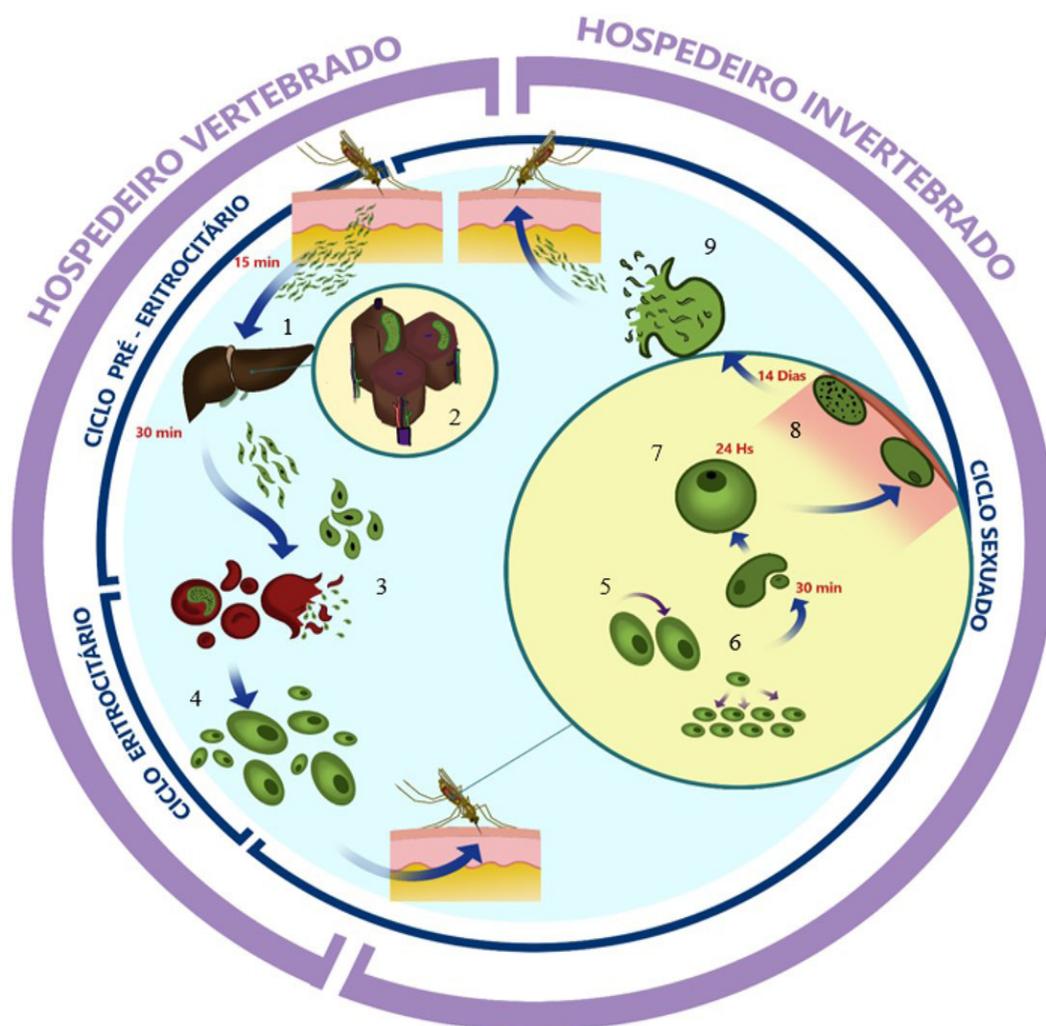


Figura 2. Esquema do ciclo biológico da malária. Ciclo no hospedeiro vertebrado: 1 a 4. (1) inoculação dos esporozoítos pelo *Anopheles*. (2) Invasão e diferenciação dos esporozoítos em trofozoítos pré-eritrocítico. (3) Processo de reprodução dos trofozoítos, originando esquizontes teciduais e posteriormente dando origem aos merozoítos por citocinese. (4) Diferenciação dos merozoítos para gametócitos. Ciclo sexuado no hospedeiro invertebrado: 5 a 9. (5) e (6) diferenciação em macrogametócito e microgametócito respectivamente. (7) oocineto, produto da fecundação entre o microgametócito e macrogametócito. (8) encistamento dos oocinetos originando oocistos. (9) rompimento dos oocistos liberando esporozoítos.

Os merozoítos originados da citocinese dos esquizontes hepáticos ou teciduais são responsáveis por invadir os eritrócitos iniciando-se o ciclo eritrócitos. Os merozoítos de *P. vivax* tem predileção por reticulócitos, enquanto os de *P. falciparum* invadem eritrócitos de idades diferentes. No caso de merozoítos de *P. malariae*, sua preferência se dá por eritrócitos maduros.

Dentro dos eritrócitos ocorre o desenvolvimento dos merozoítos. Sua multiplicação se dá por esquizogonia, originando novos merozoítos que pode variar de 8 a 32, dependendo da espécie infectante, que mais tarde invadirão novos eritrócitos. Após algumas gerações de células, sucessivas divisões celulares os merozoítos sanguíneos dão origem aos gametócitos, mostrados na fase 4 (CHULAY JD, OCKENHOUSE CF, 1990; GALINSKI et al 1992 & NEVES, 2016).

Ao serem sugados por fêmeas no momento do repasto sanguíneo, os gametócitos dão origem ao ciclo sexuado da doença. Ao chegarem ao intestino médio da fêmea ocorre a gametogênese, onde os gametócitos darão origem aos gametas extracelulares. O gametócito feminino dá origem a um macrogametócito e os gametócitos masculinos a oito microgametócitos, ilustrados na fase 5 e 6. Em cerca de 30 minutos um microgametócito fecunda um macrogametócito e dará origem ao zigoto. O zigoto fertilizado começa a movimentar-se espontaneamente por contração do corpo, passando a se chamar oocineto 24 horas após a fecundação, fase 7 (GALINSKI, et al, 1992; REY, L 2002 & NEVES, 2016).

Os oocinetos atravessam a membrana que recobre o alimento no inseto chegam à parede do intestino médio, encistam-se na camada epitelial, passando a oocistos, fase 8. Neste momento dá-se início ao processo de divisão esporogônica e num período de até 14 dias a parede dos oocistos se rompem, liberando os esporozoítos. Os esporozoítos se disseminam pelo corpo do inseto através da hemolinfa, atingirão as glândulas salivares, ingressarão pelo ducto salivar e serão ingeridos no próximo hospedeiro que serve de fonte para a fêmea (NEVES, 2016; REY, L, 2002).

3.5. ASPECTOS CLÍNICOS

Os sintomas da malária estão quase sempre associados a tríade febre, calafrio e dor de cabeça. Antes mesmo de observar a tríade sintomática, sintomas como mal-estar, dor muscular, sudorese, náusea e tontura, podem acontecer. Porém, essa sintomatologia pode ser escassa e até mesmo não se manifestar por diversos motivos, como: uso de drogas profiláticas ou aquisição de imunidade. Existe ainda a possibilidade de casos de malária cerebral, que é geralmente acompanhada de dor abdominal forte, sonolência e redução da consciência (BRASIL, 2005).

O grau de letalidade da malária depende da relação entre hospedeiro, vulnerabilidade, ou seja, estado imunológico e a espécie do *Plasmodium spp* e conseqüentemente a carga parasitária. Considera-se mais vulneráveis a doença gestantes e crianças pequenas (MUTIS et al, 2005). Tjitra, et al (2008) afirmam que a maioria dos casos de malária grave e de óbitos é causada pelo *P. falciparum*, embora existam relatos cada vez mais frequentes de infecções graves pelo *Plasmodium vivax*.

3.5.1. ASPECTOS CLÍNICOS GERAIS DOS DIFERENTES ESPÉCIMES DE *Plasmodium*

Segundo Gomes AP (2000) o *P. falciparum* é a única espécie que produz alterações na microcirculação, concorrendo assim para o surgimento de uma doença mais grave. Um fenômeno muito conhecido e característico da malária grave é a formação de “rosetas” no qual as células infectadas aderem a células não-infectadas, havendo, portanto, o efeito sinérgico dos dois fenômenos na patogênese da malária grave, com formação de agregados celulares, interferindo na microcirculação. Outro agravamento à circulação é o fato de ocorrer o enrijecimento dos eritrócitos infectados e dos não infectados (DONDORP et al, 2008). Os eritrócitos infectados com trofozoítos de *P. falciparum* apresentam adesinas em suas células causando o fenômeno conhecido como citoaderência, além de protrusões em sua superfície, facilitando a aderência dessas às células endoteliais de vênulas e capilares de diversos órgãos (DESAI, 1993; FINNEY et al 2010 & FRANCISCHETT I et al 2008).

Além de todas as complicações já mencionadas é possível, quando a parasitemia é alta, relacionar aspectos clínicos importantes como: hipoglicemia e a acidose láctica. Outro quadro importante é o aparecimento de evolução para disfunção múltipla de órgãos e sistemas, por se tratar de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (MOHANTY et al 2003 & SIQUEIRA-BATISTA et al 2011).

Quando causada por *P. vivax* a malária também merece atenção, principalmente no que se refere ao tratamento, já que o *P. vivax* tem apresentado resistência à cloroquina e ao sulfametoxazol-trimetoprima (TJITRA et al 2008). Outros aspectos clínicos importantes são: anemia: manifestação frequente e precoce da malária, a qual ocorre devido a múltiplos fatores, incluindo destruição ou sequestro dos eritrócitos, alteração da eritropoese e perda sanguínea decorrente de eventual coagulopatia; insuficiência renal: embora acontece em infecções por outros plasmódios, mas, quando por *P. falciparum* as alterações tubulares são observadas com maior frequência, necrose tubular aguda e insuficiência renal aguda; oligúrica e hipercatabólica (HALDAR K & MOHANDAS N, 2009); disfunção pulmonar: condição clínica que tem letalidade de 70% quando infecção por *P. falciparum* (BOULOS et al, 1993); hipotensão: geralmente é caracterizada por pressão arterial sistólica < 90mmHg na posição supina em indivíduos com idade acima de cinco anos e choque: está relacionado à insuficiência adrenal aguda, falência miocárdica, edema pulmonar agudo e sangramentos profusos causados por coagulação intravascular disseminada ou ruptura de hematoma subcapsular esplênico (FERREIRA MS, 2005; TRAMPUZ A et al 2003).

3.6. DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Por muito tempo os programas de controle da malária orientavam que os indivíduos com febre que se encontravam em situações de epidemia e em áreas de difícil acesso da população aos serviços de saúde, são considerados portadores de malária. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde recomendou que todos os casos suspeitos de malária sejam confirmados por um teste de diagnóstico antes da administração de antimaláricos. Já não se admiti que pessoas com febre sejam consideradas com malária e nem mesmo receber tratamento paravtal. Além desse fator, tanto nas áreas endêmicas como nas não-endêmicas, o diagnóstico pode ser feito considerando a possibilidade da

doença. Por apresentarem sintomas distintos, a malária é de difícil diagnóstico clínico, uma vez que sua sintomatologia é confundida com outras infecções agudas do homem. Há casos de malária onde mesmo portando o parasita o indivíduo é considerado semi-imune. Assim como ocorre nas áreas holoendêmicas a exemplo do território que compreende da África ao sul do Saara, onde a parasitemia pode ocorrer em 60% a 70% da população em qualquer momento e em quase 100% após exames repetidos. Algo semelhante ocorre no Brasil, onde a parasitemia é considerada instável. Existem relatos de pacientes com parasitemia persistentemente assintomática entre garimpeiros e populações ribeirinhas da Amazônia (NEVES, 2016; WHO 2016).

Apesar do constante avanço na área de biologia molecular e técnicas imunológicas o diagnóstico da malária ainda é feito da forma tradicional: achados microscópicos do parasita no sangue periférico. Aliado ao diagnóstico tradicional são utilizados testes rápidos para o diagnóstico. São utilizados quando a microscopia não é possível e/ou o tempo entre sintoma e tratamento é maior que 48 horas. O

Programa Nacional de Controle de Malária/SVS/DEVEP/Ministério da Saúde utiliza atualmente para diagnóstico em áreas endêmicas de malária no país o SD-BIOLINE MALARIA AG Pf/PAN, que é um teste combinado que trabalha com a HRP-2, proteína 2 rica em histidina liberada pelo *Plasmodium falciparum* e pesquisa a aldolase, um antígeno pan-plasmódio liberado por todas as espécies de *Plasmodium* (BRASIL 2015; NEVES, 2016).

O diagnóstico laboratorial é confirmado através da visualização e reconhecimento das diversas formas evolutivas encontradas nas diferentes espécies de *Plasmodium*, através de um esfregaço de gota espessa ou delgada, utilizando-se uma conjugação da coloração com azul de metileno e Giemsa. As mais comumente encontradas são os trofozoítos, como mostra as Figuras 3A e 3B, tanto para *P. vivax* como *P. falciparum*; gametócitos de *P. falciparum*, conforme Figura 3C e esquizontes de *P. vivax* e *P. falciparum*, Figura 3D (NEVES, 2016; BRASIL, 2005).

3.7. TRATAMENTO

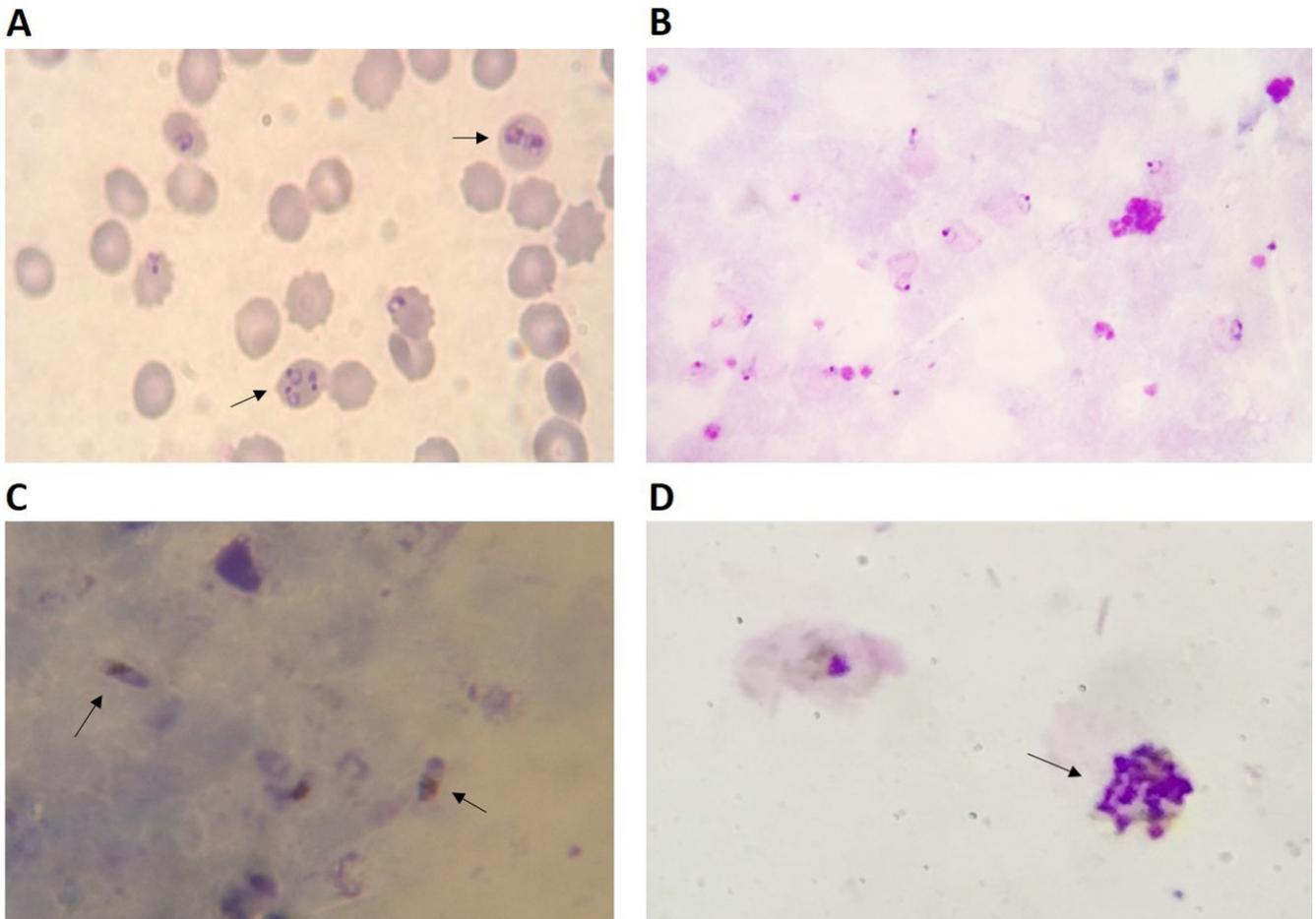


Figura 3. Exames laboratoriais para pesquisa de malária. (A) Esfregaço sanguíneo delgado evidenciando infecção por *Plasmodium falciparum*. Corado com panótico. Eritrócito poliparasitado (setas). **(B)** Gota espessa para pesquisa de malária evidenciando eritrócito parasitado com *Plasmodium vivax*. **(C)** Gota espessa para pesquisa de malária mostrando gametócitos de *Plasmodium falciparum* (setas). **(D)** Gota espessa para pesquisa de malária mostrando esquizonte de *Plasmodium falciparum* (seta).

Atualmente os fármacos antimaláricos são baseados em produtos naturais ou compostos sintéticos produzidos a partir da década de 40. Esses fármacos são específicos e atuam em cada etapa do ciclo de vida do agente. Os objetivos do tratamento da malária são vários, entre eles: interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção; destruição de formas

latentes do parasito no ciclo tecidual, os hipnozoítos, das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas tardias; e interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de drogas que impedem o desenvolvimento de formas sexuadas do parasito. Dessa forma os fármacos classificam-se de acordo com o local ou célula alvo: Fármacos que atuam eliminando as formas presentes nos eritrócitos são

conhecidos como eritrocíticos. Os que tem direção às formas sexuadas, ou seja, os gametócitos são chamados de fârmacos gametocíticos. Além disso os gametocíticos evitam a transmissão da doença para o inseto e assim a disseminação da doença para outras pessoas. Por último os fârmacos esporontocidas ou esporoicidas, que atuam contra esporozoítos e são capazes de matar os parasitas assim que eles entram na corrente sanguínea, após a picada do mosquito, ou ainda destruí-los quando são liberados pelos esquizontes hepáticos ou sanguíneos (BRASIL, 2010; REY, L. 2001).

Considerando o alvo de ação dos antimaláricos e suas especificidades, com base no manual de tratamento de malária do Ministério da Saúde (2010), é indispensável o cuidado e certeza do diagnóstico para que o tratamento seja feito de forma correta e eficiente. É muito importante salientar que a quimioterapia antimalárica pode atuar contra mais de uma forma do protozoário e tem efetividade numa determinada espécie, mas são totalmente ineficientes contra outras.

4. CONCLUSÃO

É impossível não reconhecer que a eliminação da malária é uma das mais importantes tarefas na atualidade. Considerando os registros históricos que permeiam da era pré-cristã até os dias atuais, a malária sem dúvidas é um dos maiores problemas de saúde do mundo. Num contexto mais atual, o Relatório Mundial da Malária (2016) da OMS é um excelente ponto de partida para o desenvolvimento de pesquisa, incentivo e aplicabilidade dedicada de recursos para o combate da doença. O próprio GTS reconhece a importância dessas ferramentas para a futura eliminação dessa hemoparasitose. Com base na literatura é possível entender a complexidade que envolvem a malária em seus diversos aspectos, principalmente no que diz respeito ao entendimento do contexto que a doença está inserida no seu entrelaçado histórico, culturais e sociais. Contudo, faz-se necessário, produzir mais conhecimento, como afirma o Relatório Mundial da Malária (2016) afim de internalizar seu entendimento e reconhecimento de novos nortes para o diagnóstico, tratamento, controle e até 2030 o progresso em direção à eliminação da malária.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao enorme esforço do biomédico e ilustrador Thiago Braga na elaboração do ciclo biológico da malária que foi utilizado neste artigo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

WHO. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000.

BRUCE-CHWATT, L. J. Em Malaria: Principles and Practice of Malariology; Wernsdorfer, W. H.; McGregor, I, eds.; Churchill Livingstone: Edinburgh, 1988.

NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 13 ed. Coleção Biblioteca biomédica. São Paulo: Atheneu, 2016.

TAUIL PL. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2006.

Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v39n3/a10v39n3.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2017.

WHO. World Malaria Report 2016. Disponível em: < <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/>>. Acesso em: 20 jun. 2017.

REINERS AAO, AZEVEDO RCS, RICCI HA, SOUZA TG. Adesão e reação de usuários ao tratamento da malária: implicações para a educação em saúde. Texto & Contexto Enferm. 2010. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/tce/v19n3/a16v19n3.pdf>>. Acesso em: 19 mai. 2017.

DUFFY. J. Epidemics in Colonial América, Louisiana State University Press: Baton Rouge, 1953.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ações de controle da malária: manual para profissionais de saúde na atenção básica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: < http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/acoes_controle_malaria_manual.pdf>. Acesso em: 09 out. 2017.

SANTELLI, A. C. F. e S. *et al.* Plano de eliminação de malária no Brasil Fase 1 Malária falciparum. 2016. Disponível em: < <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/04/Plano-eliminacao-malaria-pub.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2017.

BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 5ª edição Ministério da Saúde. Brasília, p. 559, 2002. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/guia_vig_epi_vol_II.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2017.

FORATTINI OP. Culicidologia médica. Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo, Volume 2. 2003.

FLORENS L, WASHBURN MP, RAINE JD, ANTHONY RM, GRAINGER M, HAYNES JD, *et al.* A proteomic view of the *Plasmodium falciparum* life cycle. Nature. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368866>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

CERAMI C, FREVERT U, SINNIS P, TAKACS B, CLAVIJO P, SANTOS MJ, NUSSENZWEIG V. The basolateral domain of the hepatocyte plasma membrane bears receptors for the circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum* sporozoites. 1992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1326407>>. Acesso em: 19 jun. 2017.

SIQUEIRA-BATISTA R, GOMES AP, RAMOS JÚNIOR AN, *et al.* Malária (parte 1 de 2). J Bras Med. 77:30-7. 1999.

CHULAY JD, OCKENHOUSE CF. Host receptors for malaria-infected erythrocytes. Am J Trop Med Hyg. 1990. Disponível em: < <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a233244.pdf>>. Acesso em 19 jun. 2017.

GALINSKI MR, MEDINA CC, INGRAVALLO P, BARNWELL JW. A reticulocyte-binding protein complex of *Plasmodium vivax* merozoites. Cell. 1992. Disponível em: < [http://www.cell.com/cell/pdf/0092-8674\(92\)90642-P.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/0092-8674(92)90642-P.pdf)>. Acesso em: 21 jun 2017.

- REY, L. Bases da Parasitologia Médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- MUTIS MCS, MARTINEZ-ESPINOSA FE, ALBUQUERQUE BC. Malária. In: Coura JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
- TJITRA E, ANSTEY NM, SUGIARTO P, WARIKAR N, KENANGALEM E, KARYANA M, LAMPAH DA, PRICE RN. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. PLoS Med. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563962>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- GOMES AP. Malária grave. J Bras Med. 2000.
- DONDORP AM, INCE C, CHARUNWATTHANA P, HANSON J, VAN KUIJEN A, FAIZ MA, RAHMAN MR, HASAN M, BIN YUNUS E, GHOSE A, RUANGVEERAYUT R, LIMMATHUROTSAKUL D, MATHURA K, WHITE NJ, DAY NP. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. J Infect Dis. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18171289>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- DESAI SA, KROGSTAD DJ, MCCLESKEY EW. A nutrient-permeable channel on the intraerythrocytic malaria parasite. Nature. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7681937>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- FINNEY CA, LU Z, HAWKES M, YEH WC, LILES WC, KAIN KC. Divergent roles of IRAK4-mediated innate immune responses in two experimental models of severe malaria. Am J Trop Med Hyg. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595480>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- FRANCISCHETTI IM, SEYDEL KB, MONTEIRO RQ. Blood coagulation, inflammation and malaria. Microcirculation. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18260002>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- MOHANTY S, MISHRA SK, PATI SS, PATTNAIK J, DAS BS. Complications and mortality patterns due to *Plasmodium falciparum* malaria in hospitalized adults and children, Rourkela, Orissa, India. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12886808>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- SIQUEIRA-BATISTA R, GOMES AP, CALIXTO-LIMAL, VITORINO RR, ALVAREZ-PEREZ MC, MENDONÇA EG, OLIVEIRA MGA, GELLER M. Sepsis: atualidades e perspectivas. Rev Bras Ter Intens. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a14v23n2.pdf>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- HALDAR K, MOHANDAS N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008186>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- BOULOS M, COSTA JM, TOSTA CE. Comprometimento pulmonar na malária. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1993. 35(1):93-102.
- FERREIRA MS. Patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: Focaccia R, editor. Veronesi: tratado de infectologia. 3a ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu; p. 1613-22, 2005.
- TRAMPUZ A, JEREB M, MUZLOVIC I, PRABHU RM. Clinical review: Severe malaria. Crit Care. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930555>>. Acesso em: 21 jun 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Teste rápido para o diagnóstico da malária, 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/22/Testes-r--pidos-para-o-diagn--stico-de-mal--ria-transporte--armazenagem-e-utiliza----o.pdf>>. Acesso em: 01 out 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília. 2010. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/27/Guia-pr--tico-de-tratamento-da-mal--ria-no-Brasil.pdf>>. Acesso em: 01 out 2017.
- REY, L. org.; Parasitologia. Guanabara-Koogan Ed.: Rio de Janeiro, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf>. Acesso em: 01 out 2017.