


Malária

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.006-001>

Gilmar Pascoal Ribeiro Filho

Acadêmico de Medicina da PUC Minas.

Arthur Monteiro Simião

Acadêmico de Medicina da PUC Minas.

Gabriela Carolina Alves de Souza

Acadêmica de Medicina da PUC Minas.

Sara dos Santos Oliveira

Acadêmica de Medicina da PUC Minas.

Janaina Sousa Campos Alvarenga

Doutora em Parasitologia, Docente do curso de Medicina da PUC Minas.

Ângela Cardoso de Alvarenga

Doutora em Parasitologia, Docente do curso de Medicina da Universidade de Itaúna, MG.

RESUMO

Introdução: A malária é uma doença infecciosa febril aguda, causada por protozoários do gênero *Plasmodium* que são transmitidos pela picada da fêmea infectada de mosquitos do gênero *Anopheles*. Em 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reportou 241 milhões de casos e 627 mil mortes por causa da doença. Este número representa um aumento em relação a uma estimativa de 227 milhões de casos e 558 mil mortes registradas em 2019. No Brasil, a região Amazônica é considerada área endêmica para malária, registrando 99% dos casos autóctones. **Objetivos:** O estudo deste capítulo é apresentar todos os principais aspectos relevantes para o entendimento da malária e suas consequências no indivíduo e na sociedade. **Agente Etiológico:** Protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo as espécies *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium malariae* as principais espécies encontradas no Brasil. **Transmissão:** a malária é uma doença transmitida para os humanos através da picada da fêmea infectada de mosquitos do gênero *Anopheles*. **Ciclo biológico:** O ciclo biológico do *Plasmodium* sp. envolve dois hospedeiros, o ser humano e a fêmea do mosquito *Anopheles* infectada. **Manifestações clínicas:** O período de intervalo entre os eventos apiréticos varia de acordo com a espécie de cada agente etiológico, o qual apresenta intervalos distintos para completar o ciclo esquizogônico nas hemácias. As espécies de *P. vivax* e *P. ovale* (encontrado na África) apresentam um ciclo de aproximadamente 48 horas, os ciclos de *P. malariae* ficam em torno de 72 horas, enquanto de *P. falciparum* não apresenta sincronidade entre os eventos sintomáticos. **Diagnóstico:** Os sinais e sintomas da malária são bastante inespecíficos, podendo comumente serem confundidos com outras infecções. Lâminas coradas com Giemsa e observadas sob microscopia de luz são amplamente utilizadas e analisadas através de gota espessa e esfregaço sanguíneo. Uma das opções são os testes rápidos, atualmente oferecidos em áreas escassas de recursos, onde não é viável ou esteja indisponível o serviço de microscopia. **Tratamento:** O tratamento da malária vai variar de acordo com a espécie infectante. **Profilaxia:** Para indivíduos que estão fora da área endêmica, é necessário que se informem antes de realizar viagens para essas regiões. Deve-se atentar ao horário de saída, evitando permanecer fora de instalações durante períodos noturnos, já que o vetor costuma sair logo após o entardecer. Deve-se utilizar repelentes e métodos de barreira como uso de roupas que cubram bem a área do corpo, assim como mosquiteiros e telas em camas e portas. **Conclusão:** O capítulo permite o aprofundamento dos principais tópicos sobre a malária, assim, garantindo maior conhecimento sobre a enfermidade, o cuidado com o indivíduo infectado, e também, com os cuidados que a sociedade precisa possuir diante desta enfermidade.

Palavras-chave: Malária, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*.



1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa, endêmica, que está presente na maioria dos trópicos e a sua transmissão acontece continuamente em cerca de 85 países e territórios. Em 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reportou 241 milhões de casos e 627 mil mortes pela doença. Este número representa um aumento em relação a uma estimativa de 227 milhões de casos e 558 mil mortes registradas em 2019.

No Brasil, a região Amazônica é considerada área endêmica para malária, registrando 99% dos casos autóctones, ou seja, 99% dos casos de malária em todo Brasil são provenientes da região amazônica. A região compreende os estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão. Nas áreas fora da região Amazônica, mais de 80% dos casos registrados são importados dos estados pertencentes à área endêmica e de outros países amazônicos ou do continente Africano. Apesar disso, existe transmissão residual de malária em estados da região extra-amazônica, principalmente em áreas de Mata Atlântica, como São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Espírito Santo.

A malária é uma doença infecciosa, não contagiosa, febril aguda, causada por protozoários do gênero *Plasmodium* transmitidos pela picada da fêmea infectada de mosquitos do gênero *Anopheles*, também conhecidos como mosquito-prego. A doença também é conhecida como impaludismo, paludismo, febre palustre, febre intermitente, febre terçã benigna, febre terçã maligna, além de nomes populares como maleita, sezão, tremedeira, batedeira ou febre.

Os mosquitos que transmitem a doença para os humanos são mais abundantes nos horários crepusculares, ou seja, ao amanhecer e ao anoitecer. No entanto, são encontrados se alimentando durante todo o período noturno.

1.1 AGENTE ETIOLÓGICO

Os parasitos causadores da malária pertencem ao filo Apicomplexa, família *Plasmodiidae* e ao gênero *Plasmodium*. Existem centenas de espécies de plasmódios, mas apenas algumas parasitam exclusivamente o ser humano. São elas: *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium malariae*; *Plasmodium ovale* (espécie encontrada na África) e *Plasmodium knowlesi* (encontrado na Ásia)

O *Plasmodium falciparum* é responsável pela febre terçã maligna, com picos febris em intervalos de 36 a 48 horas. O *Plasmodium vivax* é responsável pela febre terçã benigna, com ciclos de 48 horas. O *Plasmodium ovale* possui distribuição limitada ao continente africano e é responsável por outra forma da febre terçã benigna, ou seja, com ciclos de 48 horas. O *Plasmodium malariae* causa a febre quartã, promovendo picos febris a cada 72 horas.



No entanto, outra espécie de plasmódio, o *Plasmodium knowesi*, tem sido associada a casos clínicos de malária no continente asiático e são intimamente ligados a regiões de florestas.

1.2 VETOR/TRANSMISSÃO

A malária é uma doença transmitida para os humanos através da picada da fêmea infectada do mosquito do gênero *Anopheles*, conhecido popularmente como muriçoca, sovela, mosquito-prego e bicuda. No Brasil, 3 espécies principais estão envolvidas na transmissão da doença: *Anopheles darlingi* (principal espécie vetora), *Anopheles albitarsis* e *Anopheles aquasalis* (encontrado predominantemente na região litorânea do país). Os mosquitos que transmitem a doença para os humanos são mais abundantes nos horários crepusculares, ou seja, ao amanhecer e ao anoitecer. No entanto, são encontrados picando durante todo o período noturno. Os locais preferenciais escolhidos pelos mosquitos transmissores da malária para colocar seus ovos (criadouros) são coleções de águas limpas, sombreadas e de baixo fluxo, muito frequentes na Amazônia Brasileira.

O ciclo se inicia quando o mosquito pica um indivíduo com malária sugando o sangue com os parasitos (plasmódios). No mosquito, os plasmódios se desenvolvem e se multiplicam. O ciclo se completa quando estes mosquitos infectados picam um novo indivíduo, infectando a pessoa com os parasitos. Desta forma, o ciclo de transmissão envolve: o plasmódio (parasito), o anofelino (mosquito vetor) e seres humanos.

O período de incubação, ou seja, o intervalo entre a aquisição do parasito pela picada da fêmea do mosquito até o surgimento dos primeiros sintomas, varia de acordo com a espécie de plasmódio. Para *Plasmodium falciparum*, mínimo de sete dias; *P. vivax*, de 10 a 30 dias e *P. malariae*, 18 a 30 dias. Não há transmissão direta da doença de pessoa a pessoa. Outras formas de transmissão também podem ocorrer em casos mais raros por: transfusão sanguínea, uso de seringas contaminadas, acidentes de laboratório e transmissão congênita. A malária não é transmitida pela água.

1.3 FORMAS EVOLUTIVAS DO PROTOZOÁRIO E CICLO BIOLÓGICO

As principais formas evolutivas de *Plasmodium* sp., são:

Esporozoítos: Os esporozoítos são a forma infectante do parasito transmitida para os humanos pela picada de um mosquito fêmea infectado. Eles são inoculados na corrente sanguínea, durante a alimentação do inseto e logo em seguida vão para o fígado.

Merozoítos: Ao invadir os hepatócitos (células do fígado), os esporozoítos se transformam em estruturas arredondadas denominadas merozoítos, e são difíceis de serem detectados nessa fase. Além de crescer, os merozoítos iniciam um ciclo de reprodução assexuada, conhecido esquizogonia pré-eritrocítica, pois acontece antes do parasitismo sanguíneo. Essa reprodução assexuada dá origem a uma

célula multinucleada, conhecida como esquizonte tecidual, contendo diversos merozoítos em seu interior. Os merozoítos são liberados no sangue, pela ruptura dos hepatócitos ou via exocitose.

Trofozoítos: Os merozoítos invadem os glóbulos vermelhos do sangue (hemácias), onde se transformam em trofozoítos jovens. Dentro das células vermelhas, os trofozoítos consomem a hemoglobina presentes nas hemácias. O ferro presente na molécula é muito tóxico para o agente etiológico e como medida protetora ocorre a cristalização desta substância, gerando a hemozoína, conhecida também como pigmento malárico, que é armazenada no vacúolo do *Plasmodium*. Após o seu desenvolvimento passam a ser chamados trofozoítos maduros, quando então iniciam o processo de reprodução assexuada, denominada esquizogonia sanguínea. Em seguida acontece a ruptura das hemácias, com liberação de novos merozoítos que irão invadir novas hemácias. É neste momento, em que várias hemácias se rompem simultaneamente, que o indivíduo infectado apresenta a febre. Alguns trofozoítos jovens, não evoluem para trofozoítos maduros, mas se diferenciam em gametócitos, que continuarão o ciclo no inseto vetor.

Gametócitos: A diferenciação em gametócitos gera formas conhecidas como gametócito feminino e gametócito masculino, que após ingeridos por uma fêmea de *Anopheles*, darão origem aos gametas, e acontecerá a reprodução sexuada.

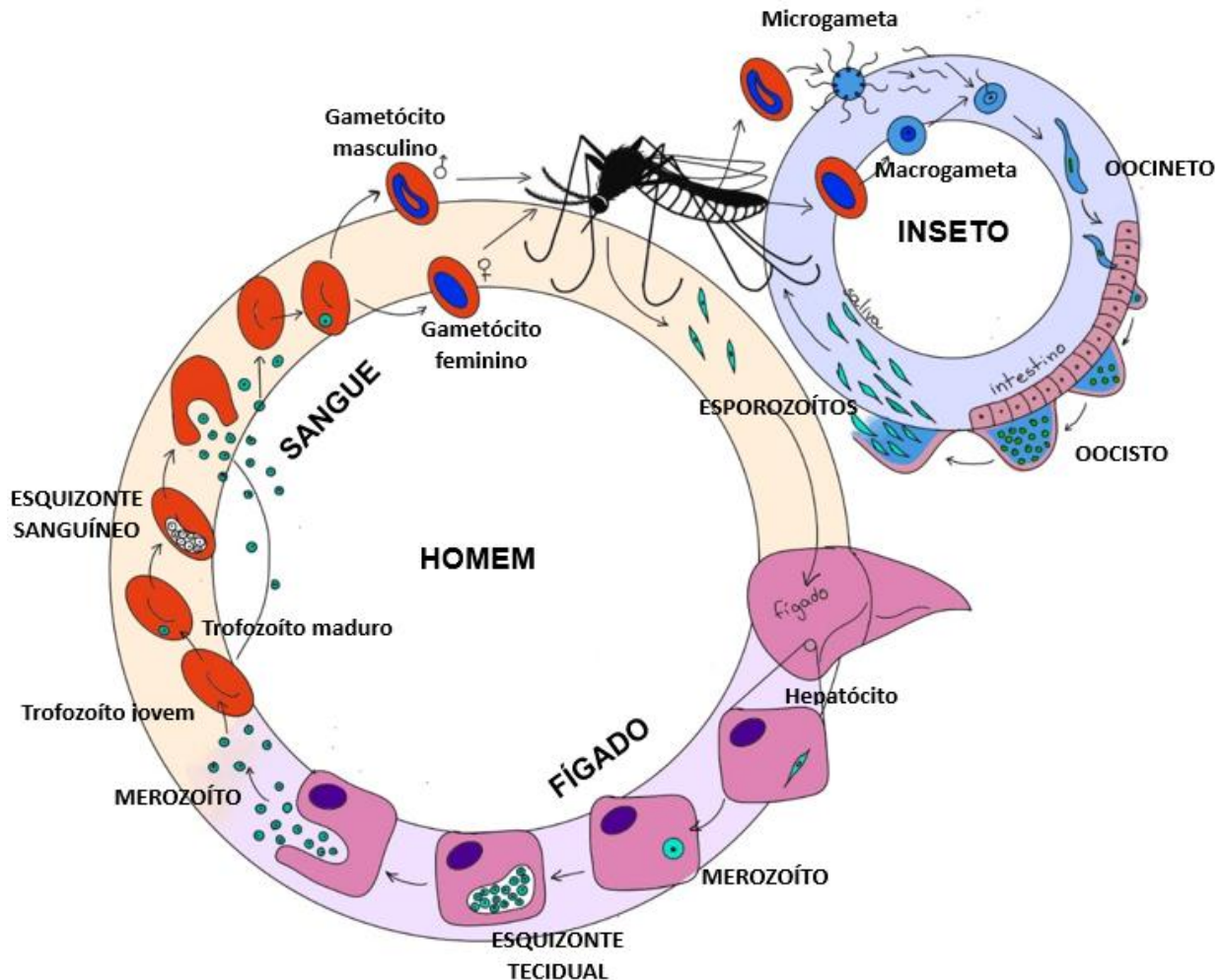
Gametas masculino e feminino: Ao chegar no intestino do inseto que possui fatores favoráveis, como pH elevado e baixa temperatura, inicia-se a gametogênese, o gametócito feminino transforma-se em macrogameta, e o gametócito masculino, após passar por um processo de exflagelação dá origem a oito microgametas, que irão fecundar o macrogameta, originando zigoto, ou célula ovo, conhecido como oocineto.

Oocineto: Após um dia da formação do zigoto, este se diferencia em oocineto, o qual realiza movimentos contráteis para se locomover até a parede do intestino médio do inseto infectado, onde é realizado o encistamento, sendo a partir deste momento, chamado de oocisto.

Oocisto: O oocisto é encontrado dentro do epitélio intestinal do mosquito infectado. Ele fará reprodução assexuada, denominada esporogonia, produzindo novos esporozoítos. Os esporozoítos, liberados no intestino médio do mosquito são transportados pela hemolinfa até as glândulas salivares. O ciclo se completa quando o mosquito pica outro indivíduo, transmitindo os esporozoítos e reiniciando o ciclo.

A figura 1 mostra o ciclo biológico do *Plasmodium* sp. em ambos os hospedeiros.

Figura 1- Representação esquemática do ciclo biológico de *Plasmodium* sp. Fonte: Elaborado



2 FORMAS CLÍNICAS

O período de incubação da doença varia de acordo com cada espécie de plasmódio. O *P. vivax* possui tempo de incubação em torno de 14 dias, o *P. falciparum* é de aproximadamente 12 dias, e *P. malariae* pode variar entre 18 e 40 dias para o início dos primeiros sintomas.

A malária é uma doença febril aguda e inicialmente os sintomas são inespecíficos, podendo o paciente apresentar febre, cefaleia, cansaço, mialgia e mal-estar. Após este período, o paciente pode desenvolver o acesso malárico ou paroxismo malárico, que ocorre de forma súbita, coincidindo com a ruptura das hemácias. A partir deste momento, que dura em torno de quinze minutos a uma hora, o paciente pode apresentar frio intenso, calafrios, palidez, cianose, e ainda, intensificação da febre. Após este período é instaurada a febre elevada, podendo chegar até 41°C, que pode durar de 2 a 4 horas. Por fim, ocorre a remissão dos sintomas com normalização da temperatura, o paciente sente-se aliviado e passa por um período de intensa sudorese.

O período de intervalo entre os picos febris varia de acordo com a espécie de plasmódio infectante, que apresenta intervalos distintos para completar o ciclo esquizogônico nas hemácias. As espécies de *P. vivax* e *P. ovale* apresentam um ciclo de aproximadamente 48 horas, os ciclos de *P.*



malariae ficam em torno de 72 horas, enquanto *P. falciparum* não apresenta sincronicidade entre os eventos sintomáticos, podendo variar de 36h a 48h, os acessos febris.

Em casos de infecção pelo *P. vivax*, a depender do tratamento realizado, o paciente pode ter remissão dos sintomas e cura. Entretanto, devido aos hipnozoítos latentes no fígado, após um período, pode apresentar novo quadro sintomático em decorrência da reativação das formas hepáticas. Esse fenômeno é chamado recidiva tardia da doença e acontece com as espécies *P. vivax* e *P. ovale*.

A malária cerebral é a manifestação mais grave da doença e ocorre em aproximadamente 2% dos indivíduos não imunes acometidos pelo *P. falciparum*, responsável por aproximadamente 80% dos óbitos por malária. Durante a infecção das hemácias, *P. falciparum* induz a célula parasitada a expressar proteínas da classe das adesinas em sua membrana celular, ficando a hemácia parasitada com deformidades denominadas “*knobs*” em sua superfície. Assim, as células parasitadas aderem a outras hemácias, parasitadas ou não, a outras células e ao endotélio vascular, causando obstrução da microcirculação com comprometimento do tecido adjacente.

As complicações que podem ocorrer em pacientes gestantes infectadas pela malária incluem aborto, prematuridade, morte fetal e morte materna, como também, o baixo peso fetal ao nascer. Em casos raros podem ocorrer eclâmpsia e toxemia nefrótica. A insuficiência renal aguda é comum em adultos, onde o comprometimento renal ocasiona a produção reduzida de urina, não passando de 400ml ao dia. A icterícia pode estar presente em casos de elevada bilirrubina sérica devido ao excesso de hemólise e comprometimento hepático.

3 DIAGNÓSTICO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os sinais e sintomas da malária são bastante inespecíficos, podendo comumente serem confundidos com outras infecções. A febre, fadiga, artralgia, cefaleia e vômitos presentes na manifestação malárica são também comuns a quadros infecciosos bacterianos e virais, que acometem os seres humanos com frequência. Isso faz com que a identificação da malária se torne difícil utilizando-se apenas dos achados clínicos. Esse fato é minimizado em áreas endêmicas para a doença, quando diante de um quadro febril, a suspeita inicial é a doença.

3.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A visualização microscópica e identificação de parasitos no sangue de pacientes ainda é o padrão ouro para o diagnóstico da malária. Lâminas coradas com Giemsa e observadas sob microscopia de luz são amplamente utilizadas e analisadas por meio de gota espessa (mais sensível) e esfregaço sanguíneo (mais específico).

Um ponto importante a ser ressaltado é que um resultado negativo não significa necessariamente que o paciente não está infectado, dado que a identificação dos parasitas depende do examinador e sua habilidade técnica, assim como a qualidade dos materiais fornecidos. Dessa forma, em regiões socialmente desfavorecidas, com poucos recursos e poucos profissionais qualificados, existe a necessidade da repetição da técnica e visualização microscópica após algumas horas quando há alta suspeita e um resultado negativo. Outra situação que pode dificultar o diagnóstico é no caso de gestantes com suspeita de infecção malárica. Nesse caso, o sequestro placentário dos eritrócitos parasitados e níveis baixos de circulação parasitária podem também acarretar em um falso negativo.

Pensando nos cenários apresentados, é possível que outras técnicas de diagnóstico sejam empregadas. Uma das opções são os testes rápidos, que não dependem de profissionais qualificados para sua realização, atualmente oferecidos em áreas escassas de recursos, onde não é viável o serviço de microscopia. O teste é capaz de identificar antígenos específicos de *P. vivax* e *P. falciparum*, como a proteína rica em histidina 2 (HRP2). Identificam também infecções mistas, o que não era possível até alguns anos atrás. Todavia, até o momento, não existem testes aprovados ou com resultados satisfatórios para detectar infecções de *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*.

Outra opção para o diagnóstico da malária são os testes moleculares, como a reação em cadeia polimerase (PCR), que possui uma elevada acurácia. A PCR pode ser útil em casos onde há baixa parasitemia, mas apesar de possuir muitas vantagens, a técnica é de difícil implementação em áreas endêmicas, devido ao seu alto custo, necessidade de mão de obra capacitada e demora para liberação de resultados.

3.2.1 Tratamento

Um tratamento malárico completo precisa impedir a reprodução parasitária na corrente sanguínea, visando a melhora clínica do paciente; deve atuar nas formas latentes no fígado, para impedir recidivas tardias da doença e também atuar contra os gametócitos, pois estes permanecem viáveis na corrente sanguínea por até 60 dias. Nestes casos, o paciente fica curado clinicamente, mas permanece sendo fonte de infecção para os insetos vetores.

3.2.1.1 Malária não complicada:

Um dos principais objetivos no tratamento de malária não complicada é prevenir um agravamento da doença, assim como reduzir sintomas clínicos. Nas regiões endêmicas, é importante que o tratamento impeça a transmissão para outros indivíduos.

3.2.1.2 Malária por *P.vivax* ou *P.ovale*

Essas duas espécies são responsáveis pelas formas latentes da doença, sendo necessário o uso de medicação que elimine os hipnozoítos, encontrados no fígado do paciente infectado. Nesse panorama, utiliza-se a combinação de dois medicamentos: cloroquina e primaquina. A cloroquina é uma droga ativa contra as formas parasitárias encontradas no sangue, enquanto a primaquina será capaz de eliminar a forma parasitária encontrada no fígado. O paciente deve utilizar a cloroquina por 3 dias, com associação da primaquina por 7 dias. Entretanto, primaquina não deve usada por gestantes e o seu uso deve ser cuidadosamente monitorado com a finalidade de evitar efeitos citotóxicos indesejados no paciente. Uma outra droga em estudo para o tratamento deste cenário é a tafenoquina.

3.2.1.3 *P.falciparum* e infecções mistas

Ao contrário de outras espécies, o *P.falciparum* possui uma alta resistência à cloroquina, necessitando então de terapia combinada com derivados da artemisinina (ACT). Esquemas terapêuticos incluem drogas como: artesunato e mefloquina; artemeter e lumefantrina. Os ACTs podem e devem ser utilizados por gestante, desde que acompanhadas durante toda a gestação.

3.2.1.4 Malária complicada

Em caso de malária complicada, causada principalmente pelo *P.falciparum*, o paciente deve ser preferencialmente tratado em unidade hospitalar. Quanto mais rápido ocorrer o diagnóstico e o tratamento, maiores são as chances sucesso. A orientação da OMS referente ao tratamento é o uso do artesunato, sendo complementado por outro tratamento de referência (de acordo com a espécie) e uso de primaquina no final do esquema terapêutico.

3.2.2 Profilaxia

Para indivíduos que estão fora da área endêmica, é necessário que se informem antes de realizar viagens para essas regiões. Deve-se evitar a exposição nos horários de maior atividade do inseto vetor, que se inicia ao entardecer e perdura durante a noite. Deve-se utilizar repelentes e métodos de barreira, como o uso de roupas que cubram bem as áreas do corpo, além de mosquiteiros e telas em camas e janelas.

Muitos desses cuidados direcionam-se também aos moradores de áreas endêmicas, além da utilização de larvicidas e inseticidas em suas residências, evitar acúmulo de águas paradas, e educação em saúde.



REFERÊNCIAS

BAUSERMAN, M. et al. An overview of malaria in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, v. 43, n. 5, p. 282–290, ago. 2019.

VARO, R. et al. Diagnosis of clinical malaria in endemic settings. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v. 19, n. 1, p. 79–92, 2 jan. 2021.

VARO, R.; CHACCOUR, C.; BASSAT, Q. Update on malaria. *Medicina Clínica*, v. 155, n. 9, p. 395–402, nov. 2020.

Situação Epidemiológica da Malária — Ministério da Saúde (www.gov.br)

Mapa de risco por município de infecção, Brasil, 2022 — Ministério da Saúde (www.gov.br)

Malária — Ministério da Saúde (www.gov.br)

REY, *Parasitologia*, 4ª ed, sumariado

Parasitologia Humana, David Pereira Neves, Atheneu, 14ª ed