

Malária

Profa. Alessandra Barone
Prof. Archangelo Fernandes
www.profbio.com.br

Taxonomia

- Reino: Protozoa
- Filo: Apicomplexa
- Classe: Sporozoea
- Ordem: Hemosporidiida
- Família: Plasmodiidae
- Gêneros: *Plasmodium*
- Espécie: *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale* e
P.malariae

Plasmodium

- Distribuição geográfica: mais encontrado em regiões tropicais e subtropicais. África, Índia e Brasil
- Ciclo biológico: Hospedeiro vertebrado e invertebrado
- Hospedeiro invertebrado
 - Fêmeas hematófagas do gênero *Anopheles*

Hospedeiro invertebrado

- Ordem: Dipteros
- Família: Culicidae
- Subfamília: Anophelinae
- Tribo: Anophelini
- Gênero: *Anopheles*
- Subgêneros: *Nyssorhynchus* e *Kerteszia*
- Espécies: *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi*
Anopheles (Nyssorhynchus) aquasalis
Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis
Anopheles (Kerteszia) cruzi
Anopheles (Kerteszia) bellator

Hospedeiro invertebrado

- Apresentam aproximadamente 3 a 6 mm
- Holometábolos
- Hábitos crepusculares e noturnos
- Realizam ovoposição sobre a água
- Fêmeas hematófagas
- Boa capacidade de vôo
- Domésticos e silvestres

Hospedeiro invertebrado

- *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi*
 - Mais importante espécie transmissora
 - Domiciliar e antropofílico
 - Encontrado desde o México até a Argentina
 - No Brasil: todos os estados, exceto regiões secas e áridas e do sul do país.

Anopheles darlingi



Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/10.html>

Plasmodium

- Hospedeiro vertebrado: homem
- Transmissão:
 - Vídeo
 - Transfusão de sangue
 - Compartilhamento de seringas
 - Acidente com agulhas

Plasmodium

- Transmissão ocorre em temperaturas entre 20°C a 30 °C com alta umidade relativa do ar.
- Temperaturas abaixo de 16 °C e acima de 33°C, bem como altitude acima de 2000 m impossibilitam o ciclo esporogônico no mosquito.

Formas evolutivas

- Esporozoíto:
 - 11 µm x 1 µm . Núcleo central único
- Trofozoíto:
 - perda das organelas do complexo apical. Forma arredondada
- Esquizonte:
 - 30 a 70 µm
- Merozoíto:
 - 1 a 5 µm x 2 µm
- Gametócito
 - 20 a 25 µm . Presença de flagelo
- Oocisto
 - 40 a 80 µm

Ciclo evolutivo – Hospedeiro Vertebrado

- **Ciclo pré-eritrocítico**

- Forma inoculada: esporozoítos.
- A fêmea do anofelino infectado inocula no homem as formas infectantes localizadas na saliva
- Inoculação de 15 a 200 parasitos
- Atingem a circulação em aproximadamente 15 minutos e após 30 minutos atingem os hepatócitos

Ciclo evolutivo – Hospedeiro Vertebrado

- Invasão dos hepatócitos
 - Ação de proteínas localizadas nos micronemas:
 - Proteínas CS e TRAP presentes no parasito ligam-se a receptores proteoglicanos presente nos hepatócitos
 - Proteína AMA-1, MSP-1/6/7, SUb2 .
- Diferenciação em **trofozoítos**

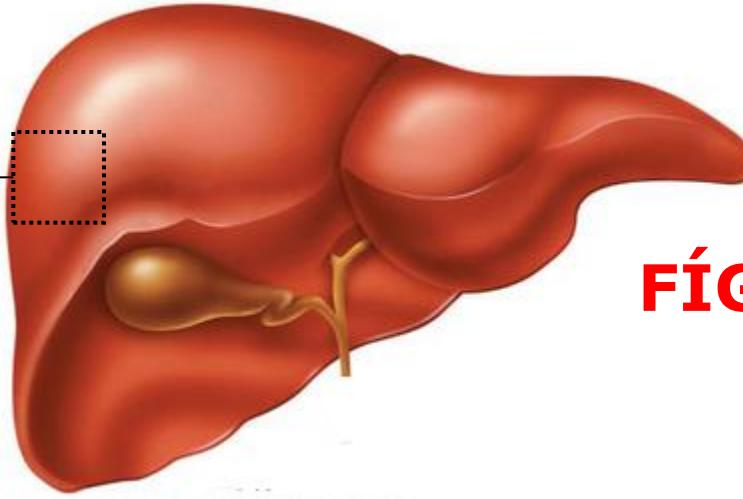
Ciclo evolutivo – Hospedeiro Vertebrado

- Esquizogonia e formação de **esquizontes**
- Liberação de **merozoítos**
 - *P.falciparum* e *P.vivax*: 1 semana
 - *P. malariae*: 2 semanas
- Aproximadamente 10.000 merozoítos por hepatócito
- Liberação de merossomos do hepatócito, deslocamento para os sinusóides hepáticos e liberação de merozoítos na circulação.

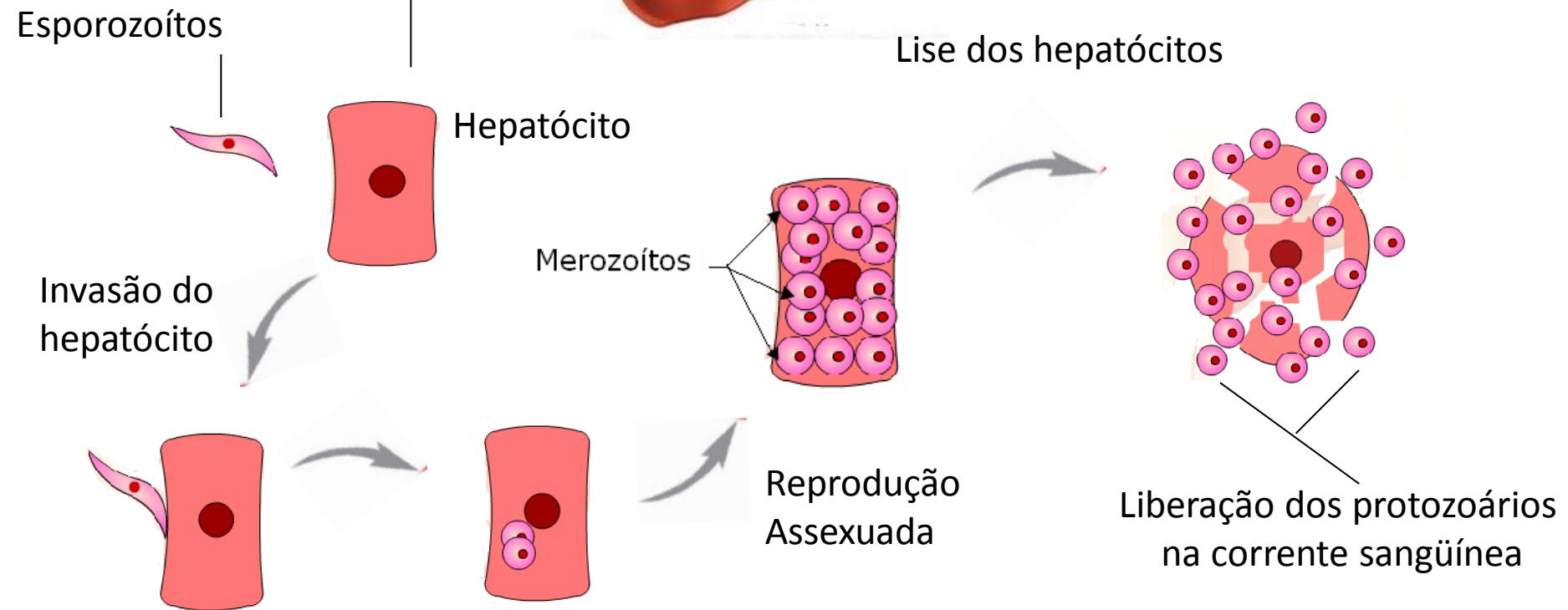
Ciclo evolutivo

- *P.vivax e P.ovale*:
 - Alguns esporozoítos geneticamente diferentes ficam na forma latente nos hepatócitos permanecendo muitos meses. São classificados como hipnozoítos.
 - São responsáveis pelas recaídas tardias e formas de malária com período de encubação longo – 6 a 9 meses.

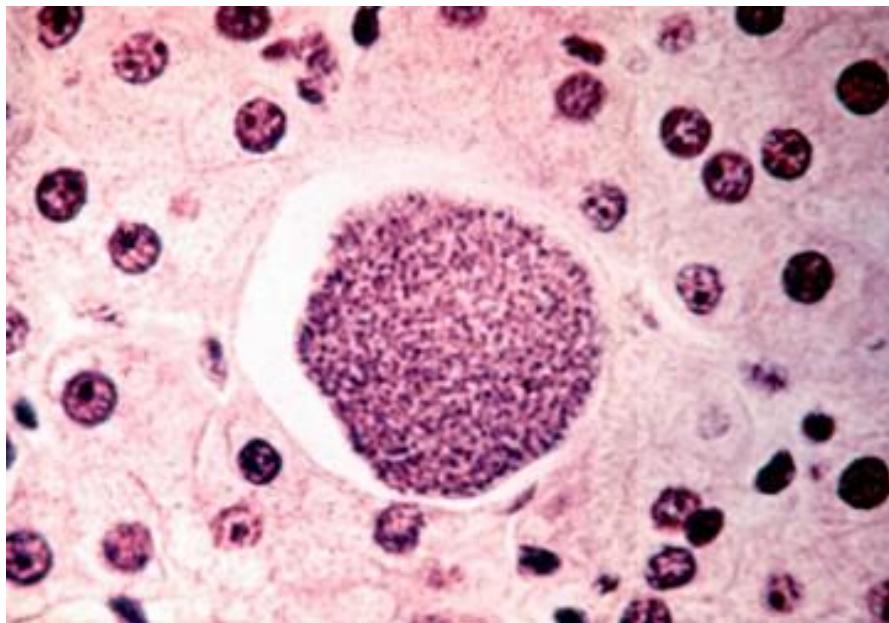
FASE HEPÁTICA OU EXOERITROCÍTICA



FÍGADO



Esquizonte hepático



Plasmodium vivax

Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/1.html>

Ciclo evolutivo – Hospedeiro vertebrado

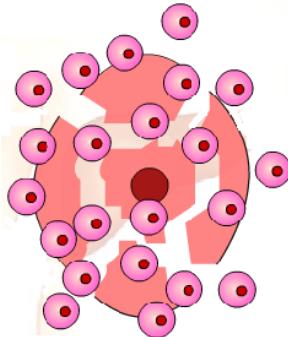
- **Ciclo eritrocítico**
 - *P. falciparum* pode invadir hemárias jovens e maduras através da glicoforina A.
 - EBA 175 – glicoforina A
 - *P. vivax* invade somente reticulócitos pela presença da proteína ligante de reticulócitos, além da restrição para invadir apenas hemárias de indivíduos Duffy positivos através de DBP

Ciclo evolutivo – Hospedeiro vertebrado

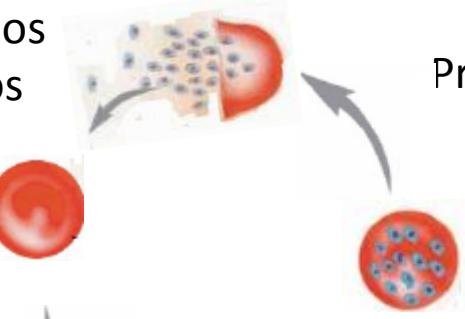
- Os **merozoítos** invadem as hemárias
- Diferenciação em **trofozoítos**
- Esquizogonia: **esquizonte**
- Produção de **merozoítos** e rompimento da hemácia
- Merozoítos: invasão de novas hemárias .
- Após algumas gerações os merozoítos não mais se dividem e se diferenciam em **gametócitos**

FASE ERITROCÍTICA

Hepatócito destruído
pelos protozoários



Penetração dos
protozoários
nas
hemárias



Protozoários destroem as
hemárias

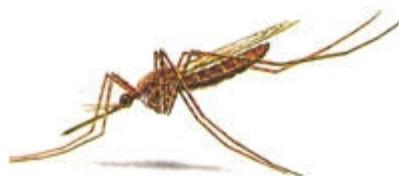
Reprodução
assexuada

Diferenciação
em gametócitos

Protozoário no interior da hemácia

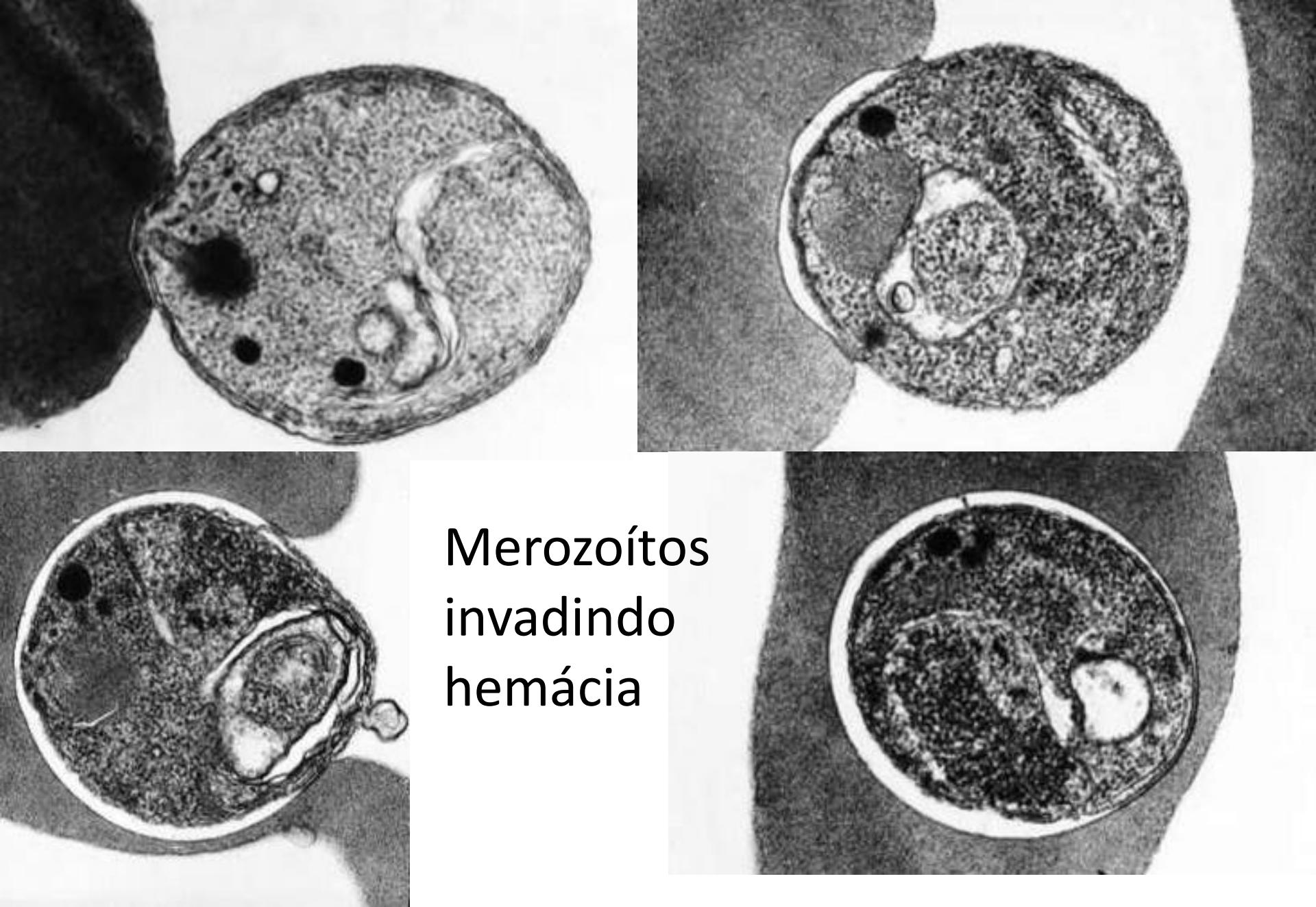
Hemácia com
gametócito

Fêmeas de *Anopheles*
sugam hemárias com
gametócitos



Ciclo no hospedeiro
invertebrado

Ocorre nas hemárias
ou Eritrócitos



Merozoítos
invadindo
hemácia

Ilustrações disponíveis em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/5.html>

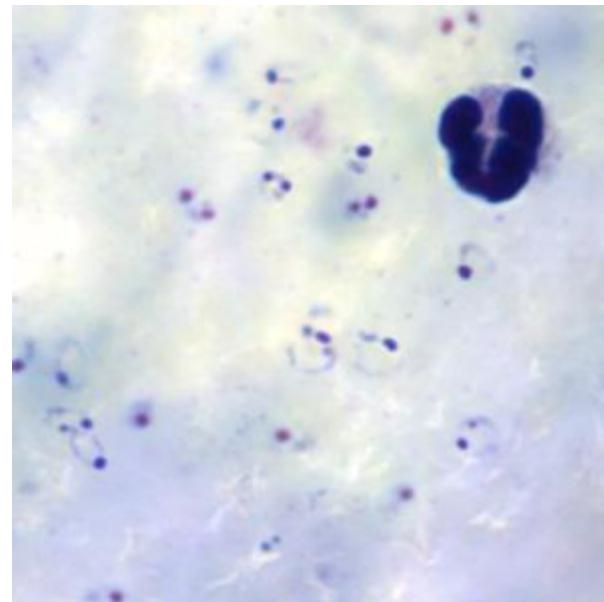
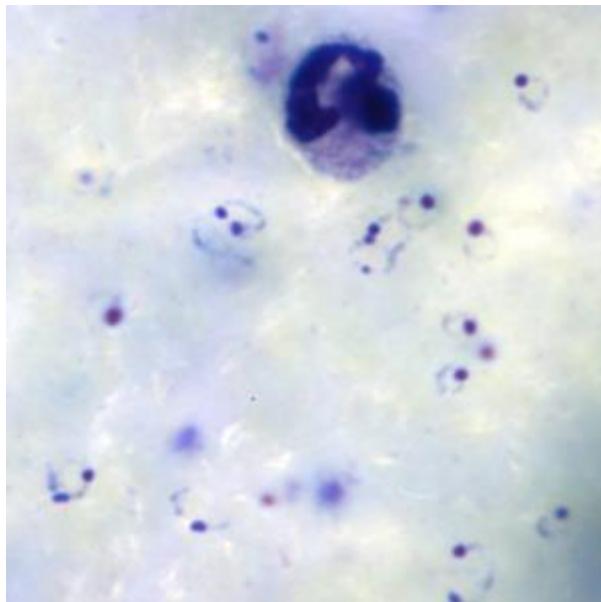
Fase eritrocítica

- Ciclo sanguíneo:
 - *P.falciparum*, *P. vivax* e *P.ovale*: 48 horas
 - *P.malariae*: 72 horas
 - Fonte de nutrição do *Plasmodium* no ciclo sanguíneo: ingestão de hemoglobina através do citóstoma

Fase eritrocítica

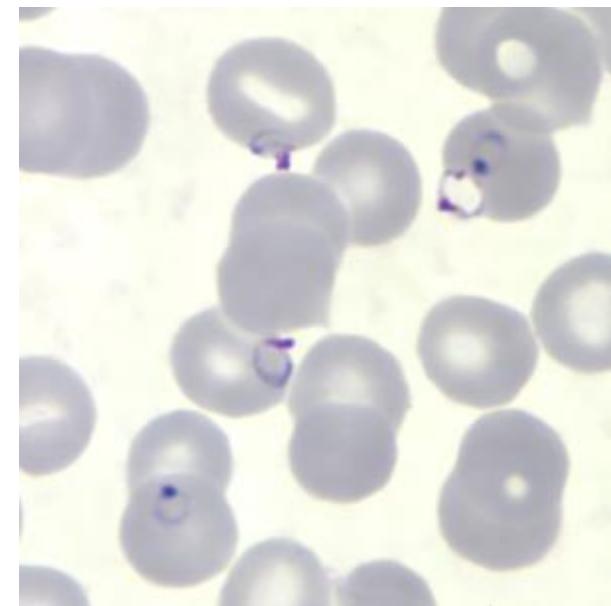
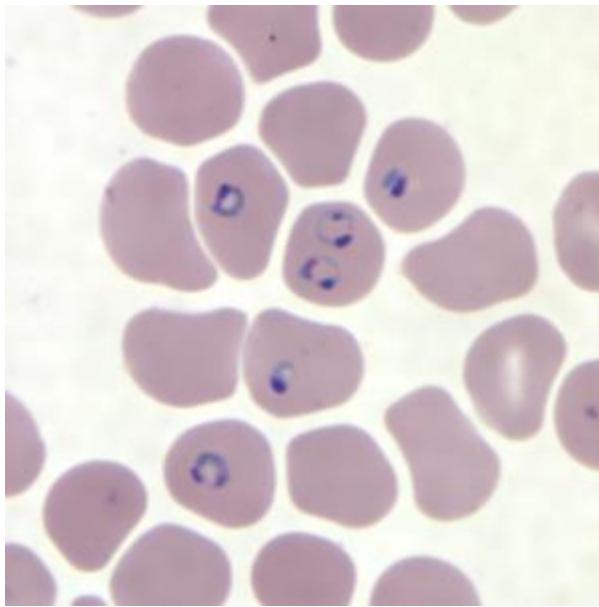
- Produção do pigmento malárico: hemozoína
 - Granulações de Schuffner: *P. vivax* e *P. ovale*
 - Granulações de Maurer: *P. falciparum*
 - Granulações de Ziemann: *P. malariae*
- Fagocitose pelas células de Kupffer e macrófagos do baço

Trofozoítos: *P. falciparum*



Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Trofozoítos: *P. falciparum*



Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Trofozoítos: *P. falciparum*

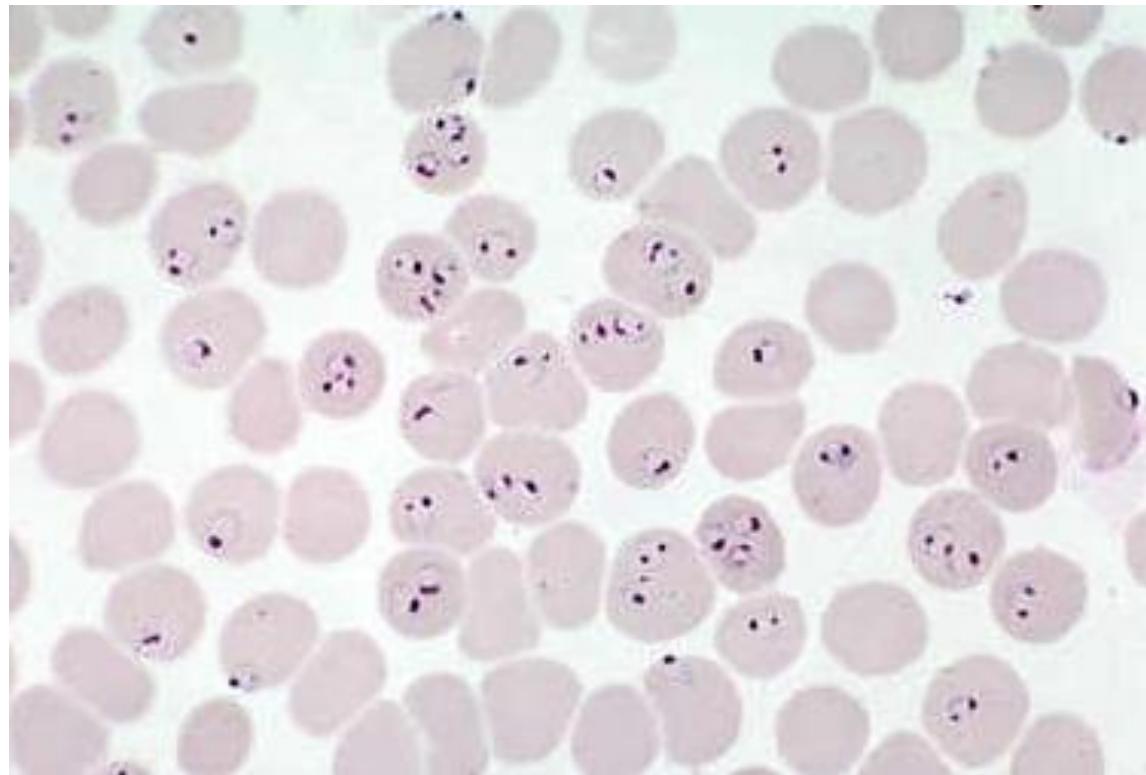
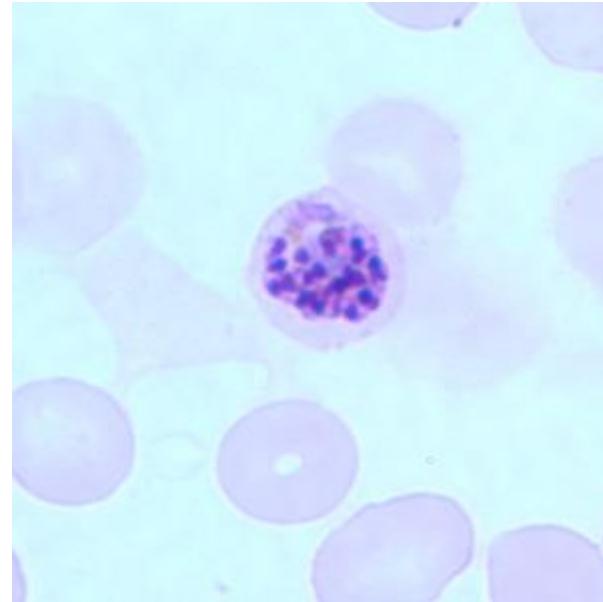
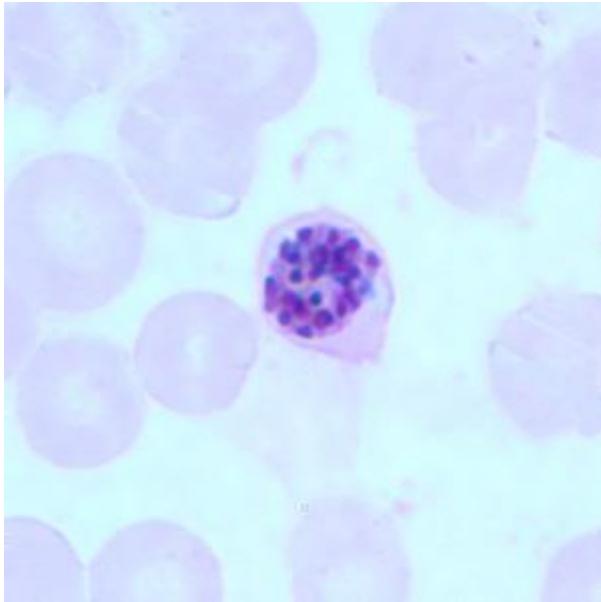


Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/6.html>

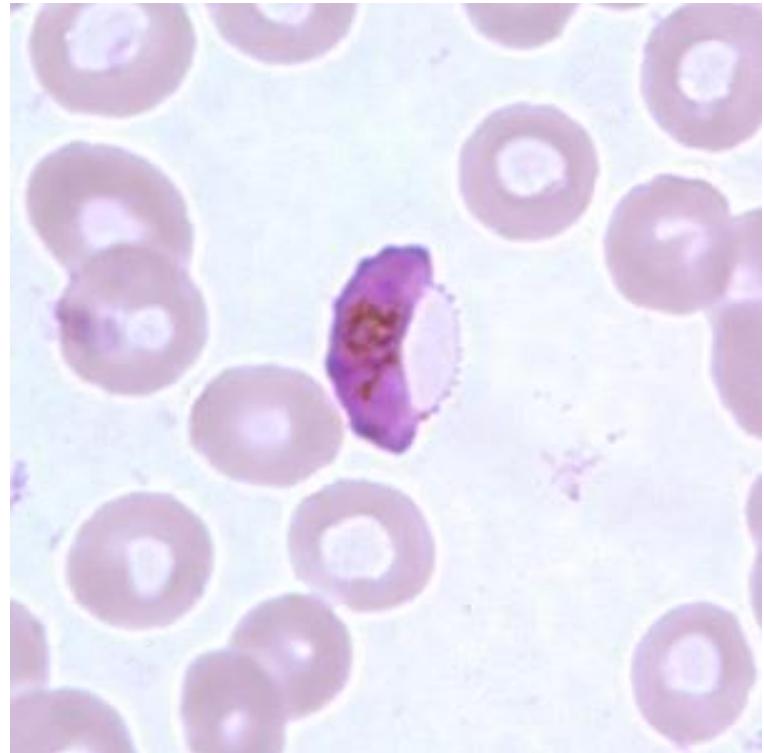
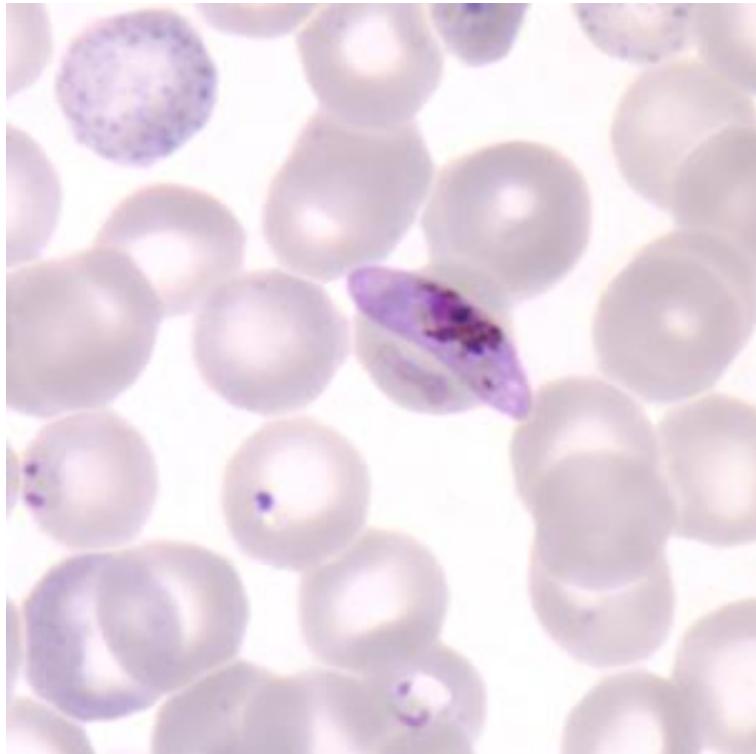
Esquizonte – *P. falciparum*



Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Raros no sangue periférico
Possuem 2 a 24 merozoítos
Ocupam 2/3 do glóbulo vermelho

Gametócitos: *P. falciparum*



Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Gametócito
Feminino

P. falciparum

Gametócito
masculino

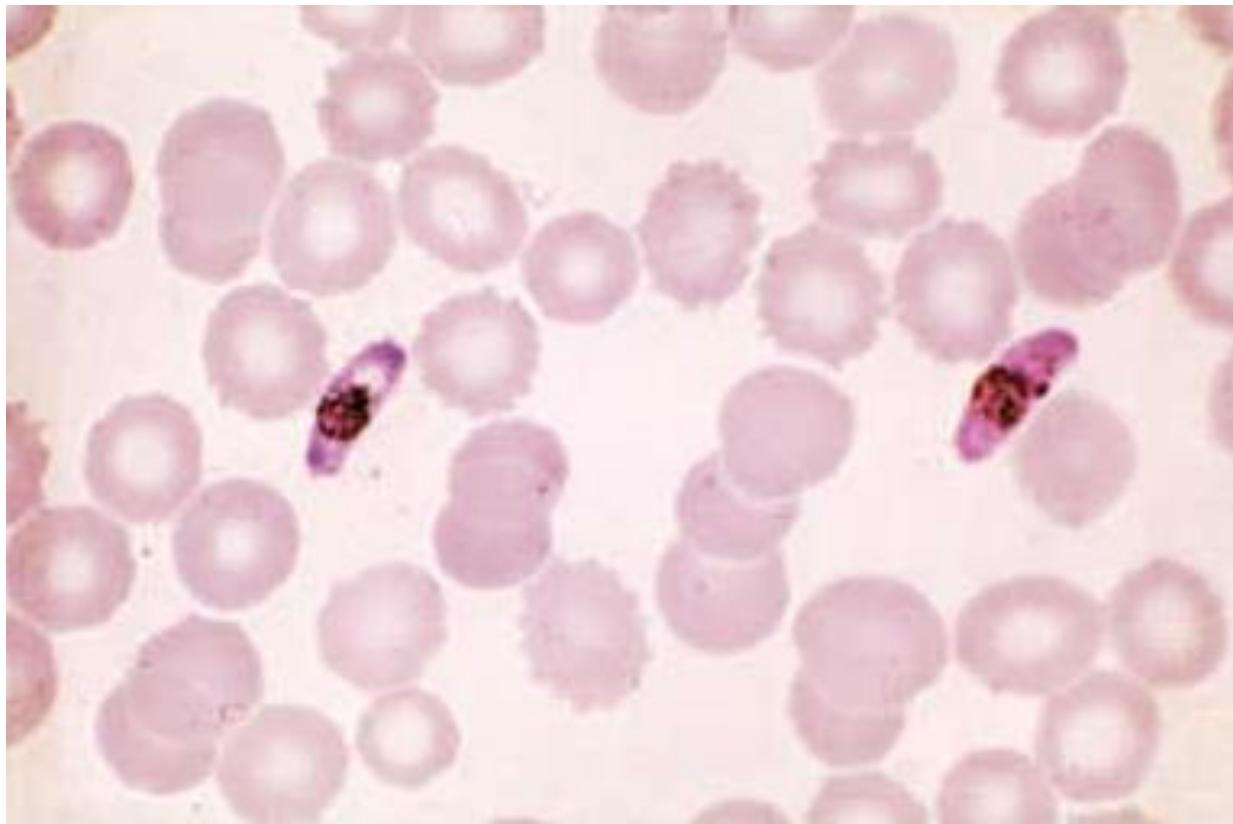
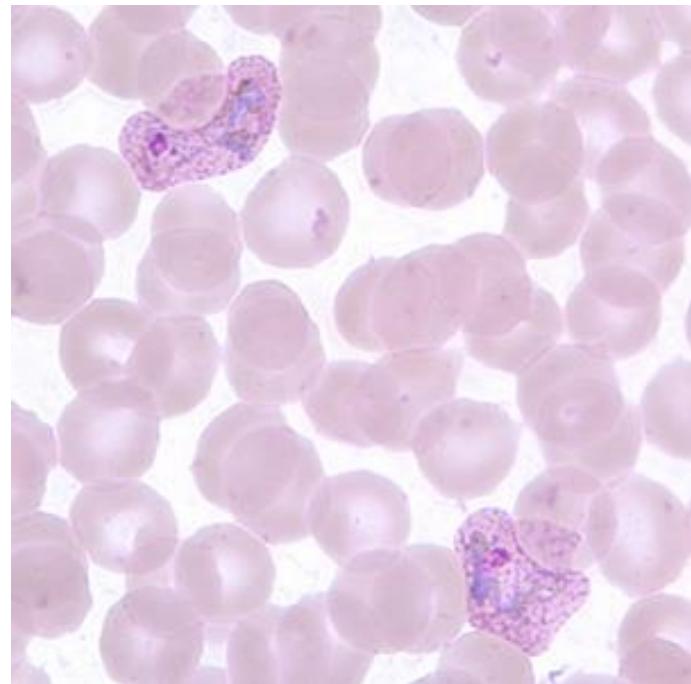
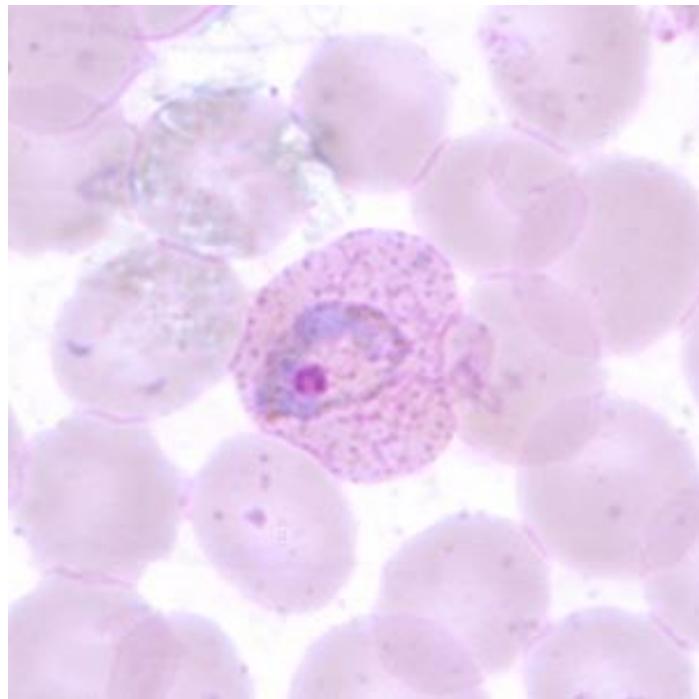


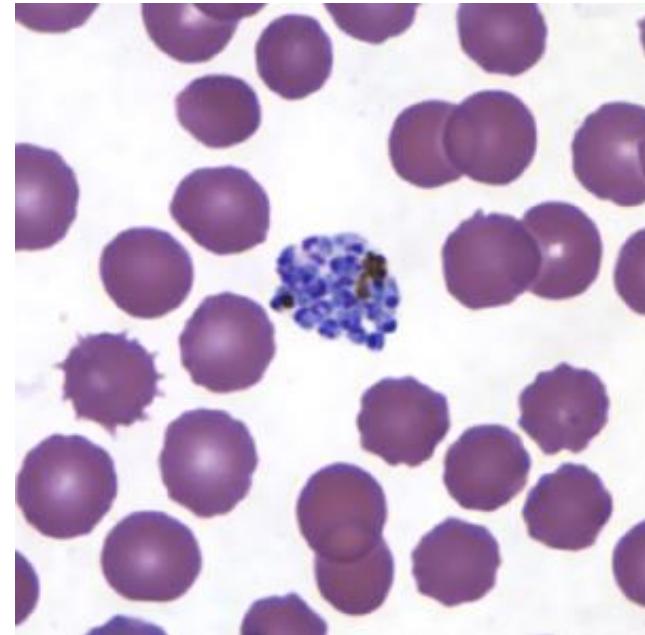
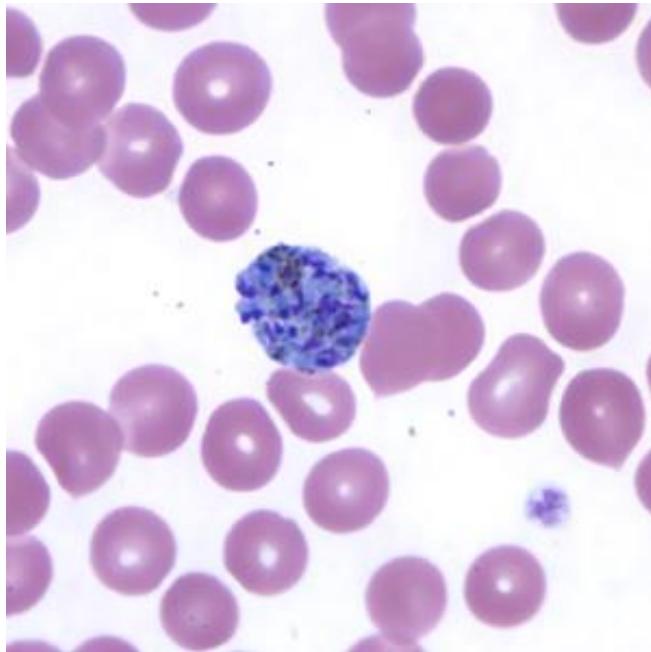
Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/8.html>

Trofozoíto: *P. vivax*



Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

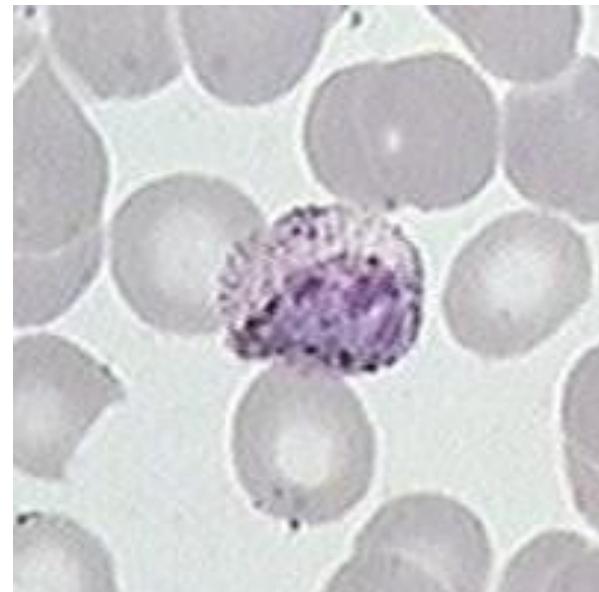
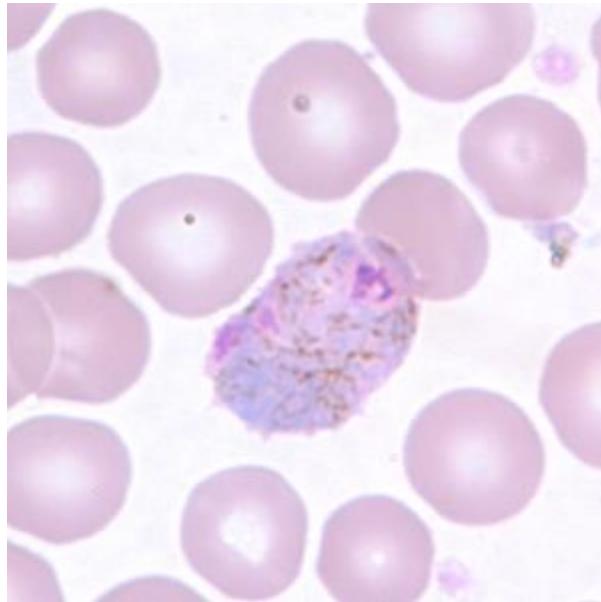
Esquizonte – *P.vivax*



Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

São grandes e amebóides
Cromatina organizada em duas ou mais massas
Possuem 2 a 24 merozoítos com pontos de cromatina

Gametócito – *P. vivax*

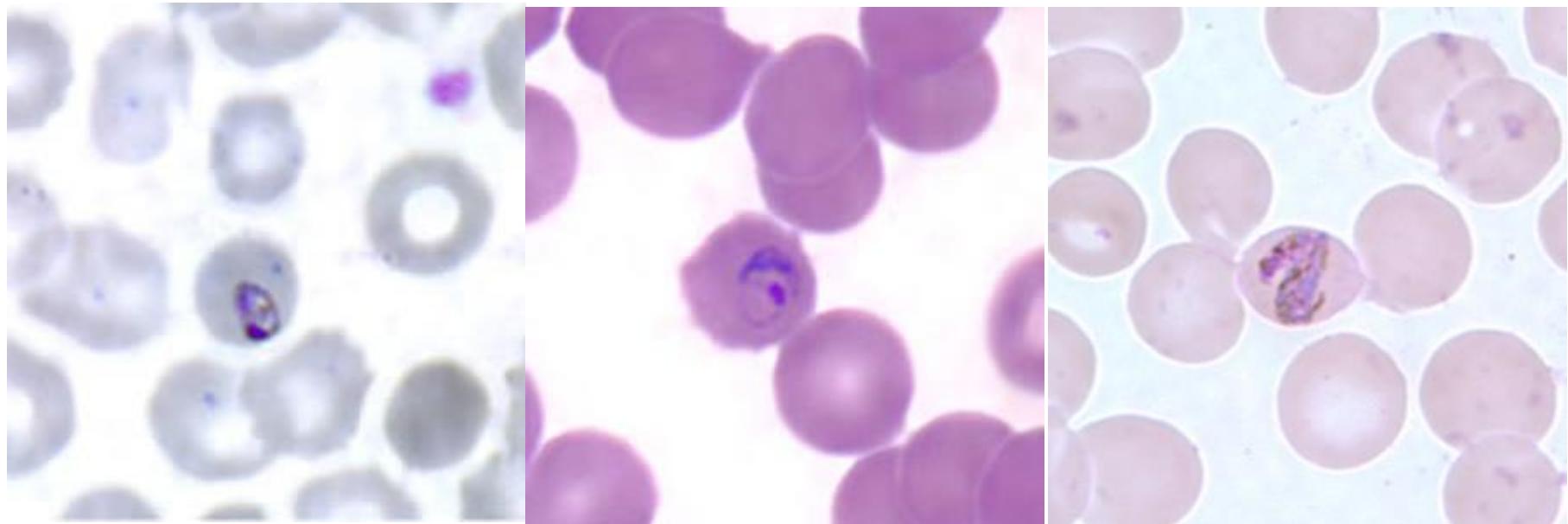


Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Macrogametócitos são redondos ou ovais e ocupam toda célula hospedeira. O citoplasma é geralmente corado de azul mais escuro e contém pigmento marrom.

Microgametócitos são geralmente do tamanho de um RBC não infectados , com citoplasma corados de azul pálido , rosa ou cinza.

Trofozoítos - *P. malariae*



Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Esquizontes – *P. malariae*

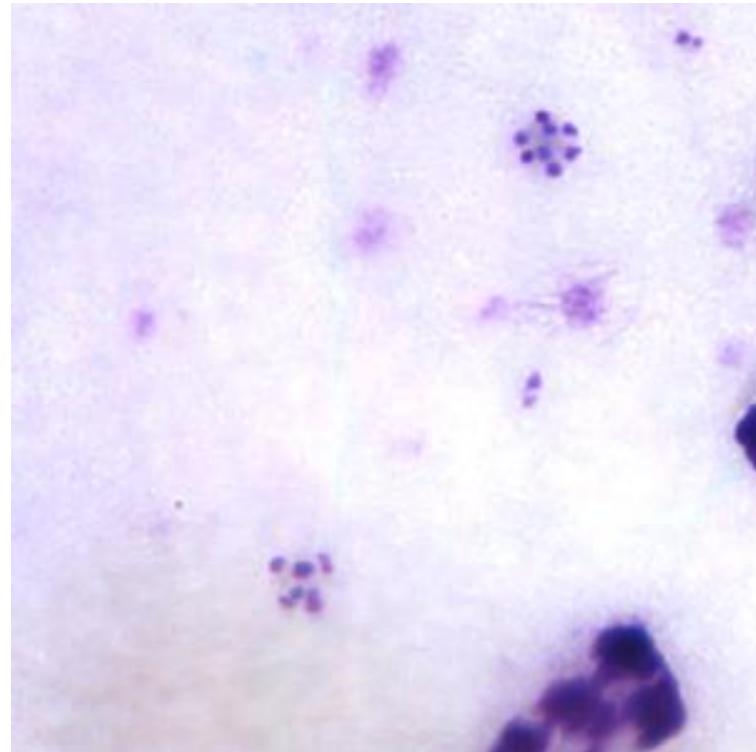
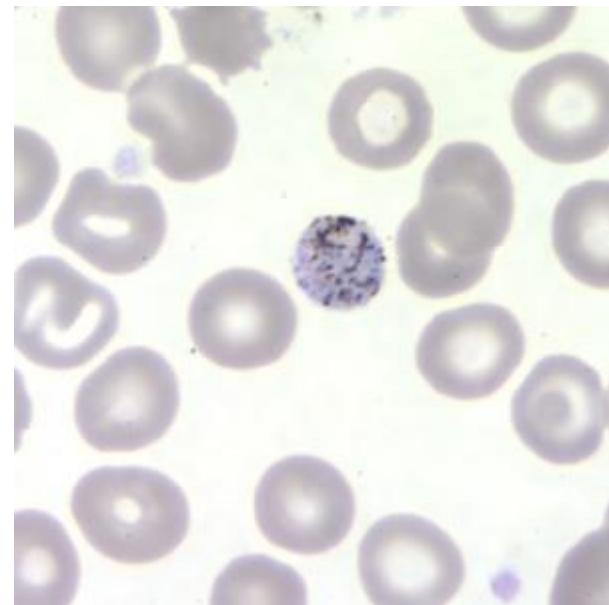
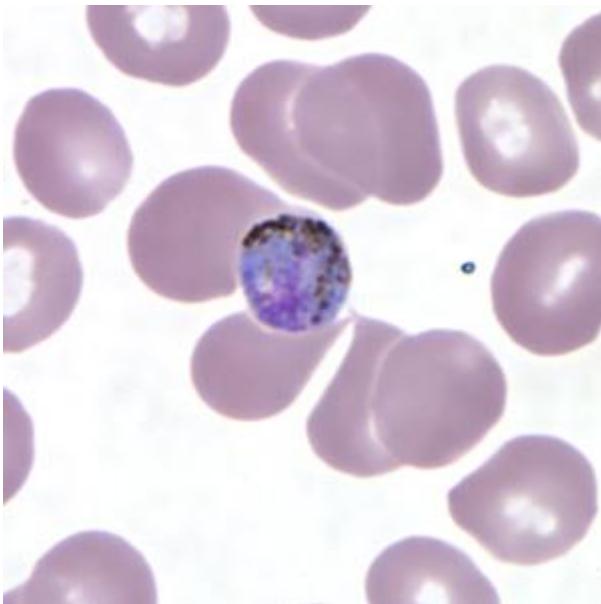


Ilustração disponível em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Aproximadamente 6 a 12 merozoítos com arranjo de rosetas

Gametócitos – *P. malariae*



Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

P. malariae



23



24



25

Fig. 23: Desenvolvimento do gametócito

Fig. 24: Macrogameta

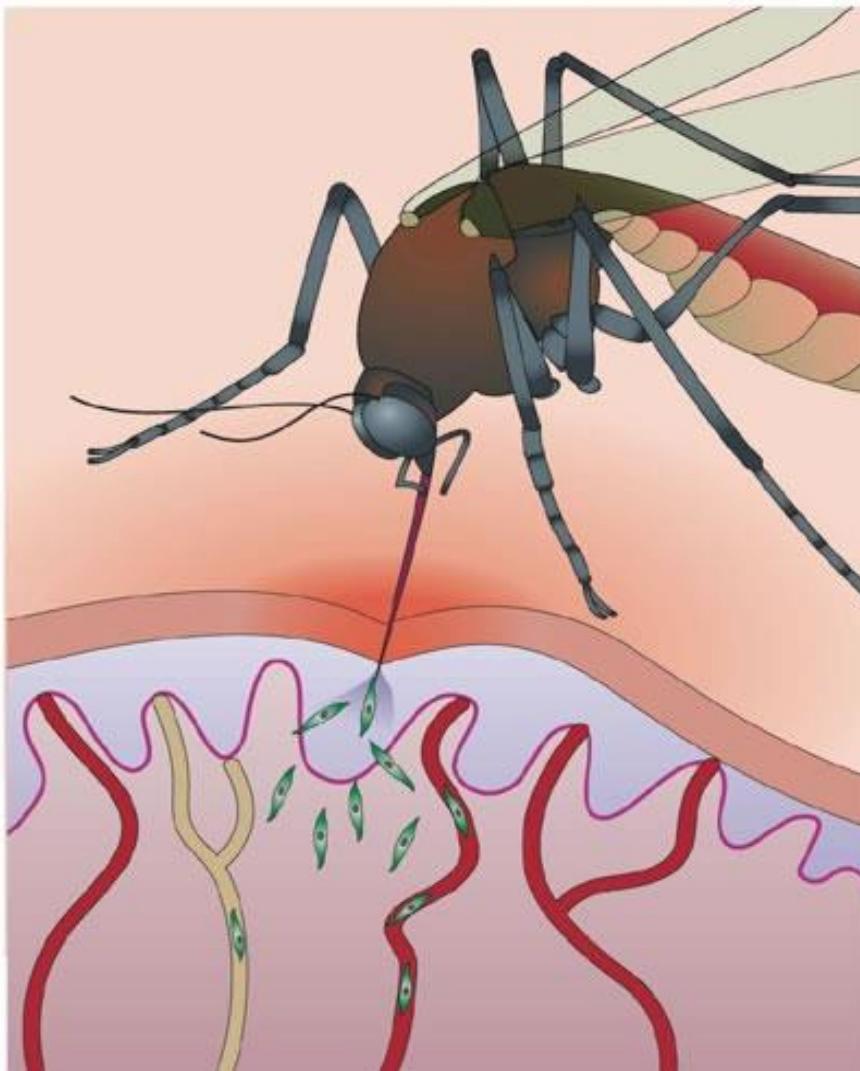
Fig. 25: Microgameta

Ciclo evolutivo – H.Invertebrado

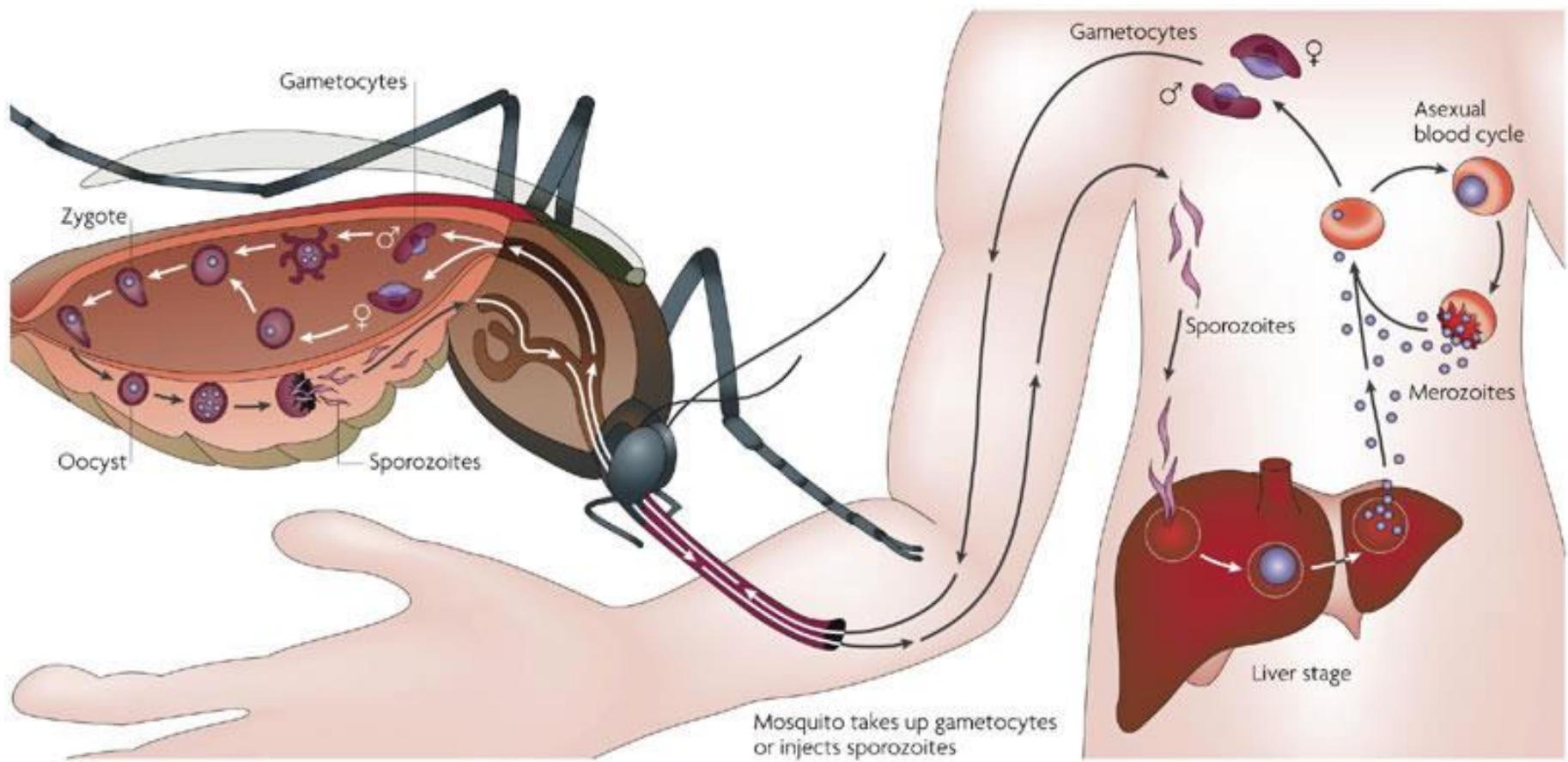
- Ingestão de hemárias contendo gametócitos durante o repasto sanguíneo da fêmea do anofelino
- No intestino médio do vetor: gametogênese
 - Macrogametócito – macrogameta feminino
 - Microgametócito: o processo de exflagelação produz 8 microgametas masculinos.
 - Produção de ovo ou zigoto

Ciclo evolutivo – H. Invertebrado

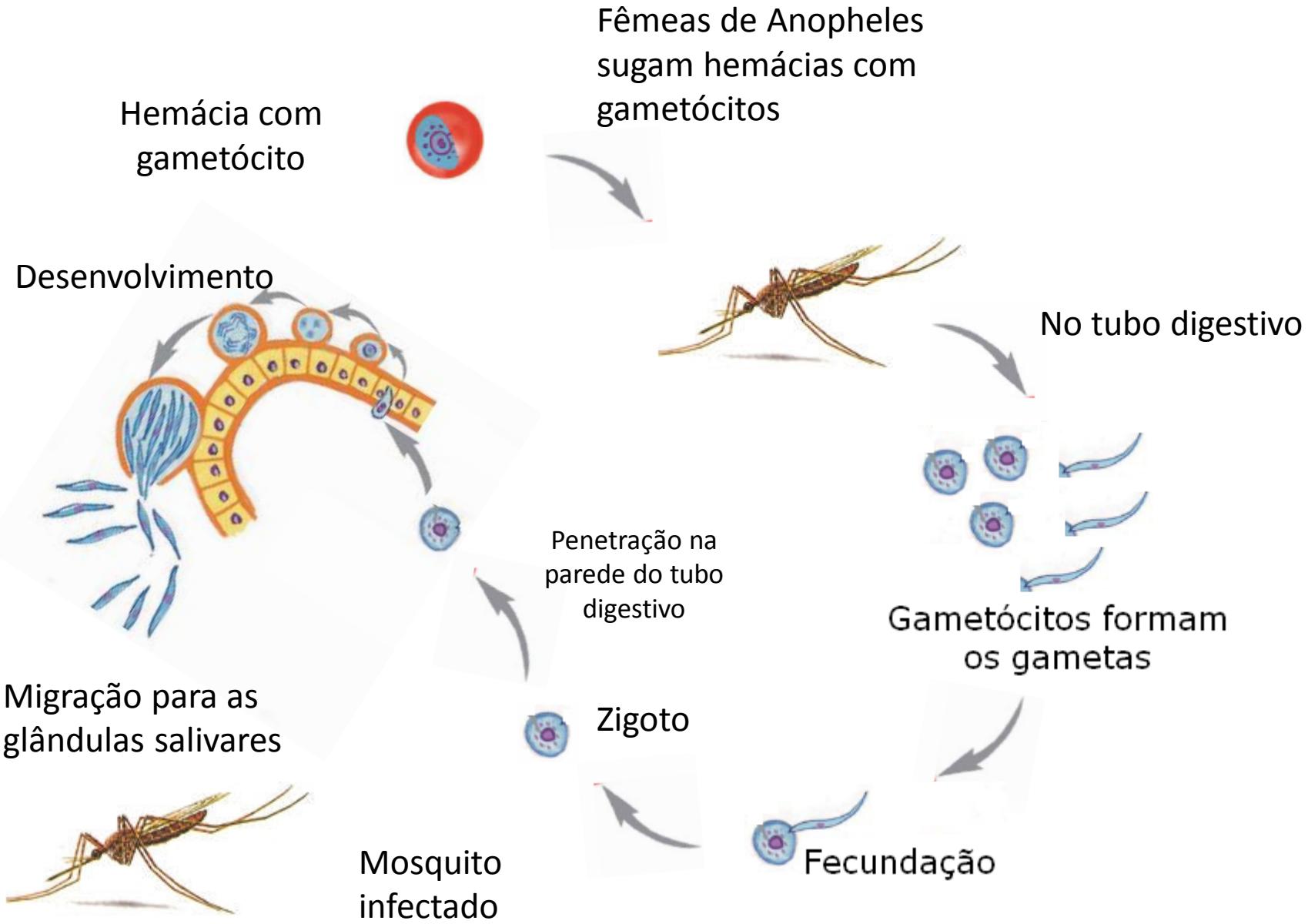
- O ovo encista na camada epitelial do intestino médio: oocisto
- Esporogonia no vetor: liberação de esporozoítos
- Os esporozoítos são transportados pela hemolinfa para as glândulas salivares do vetor até atingirem o ducto salivar.
- Inoculação no hospedeiro vertebrado através da picada do inseto.



Inoculação dos
esporozoítos presentes
na saliva do vetor



CICLO NO INVERTEBRADO



Oocisto presente no vetor

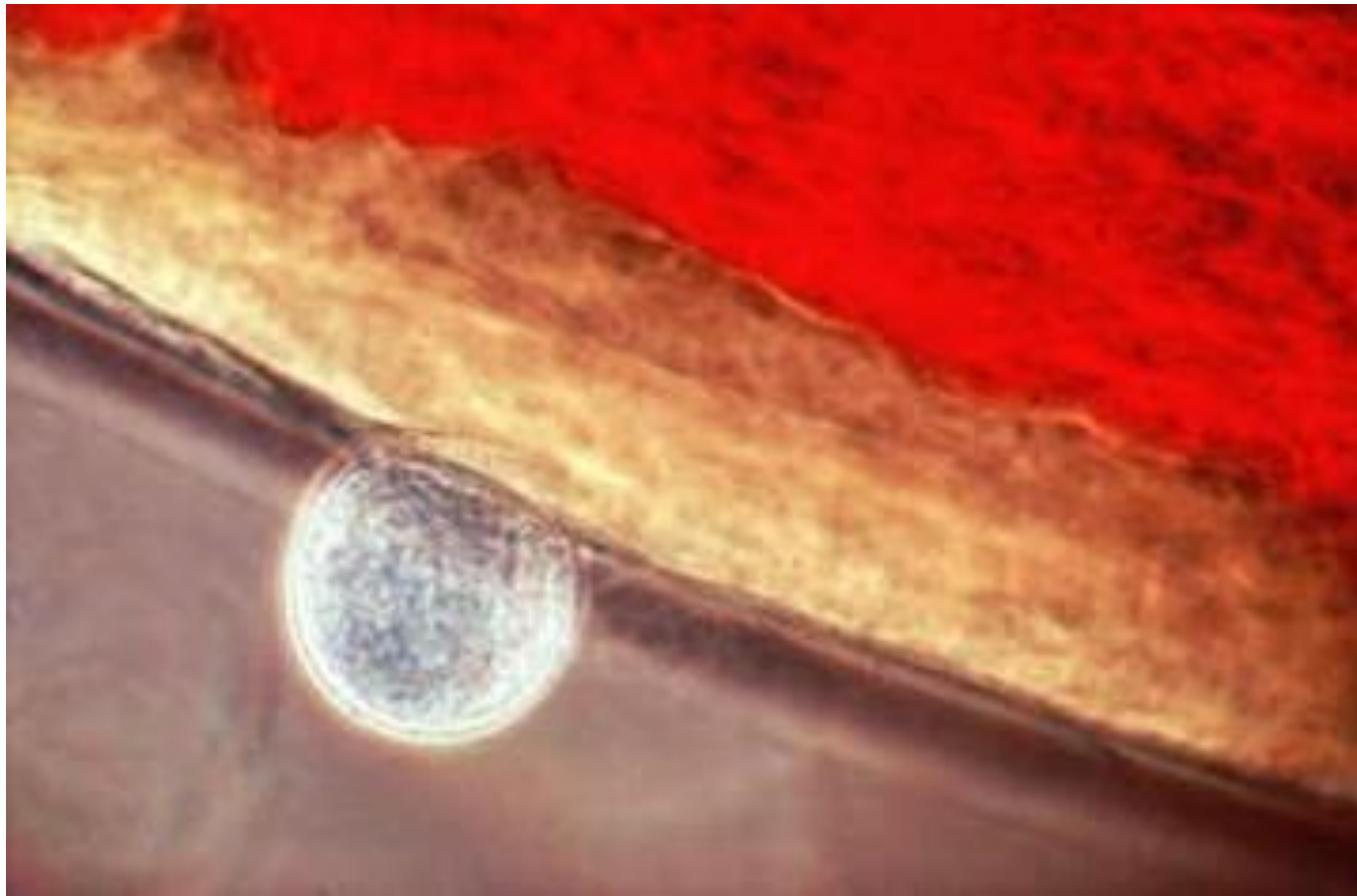


Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/13.html>

Oocisto presente no vetor

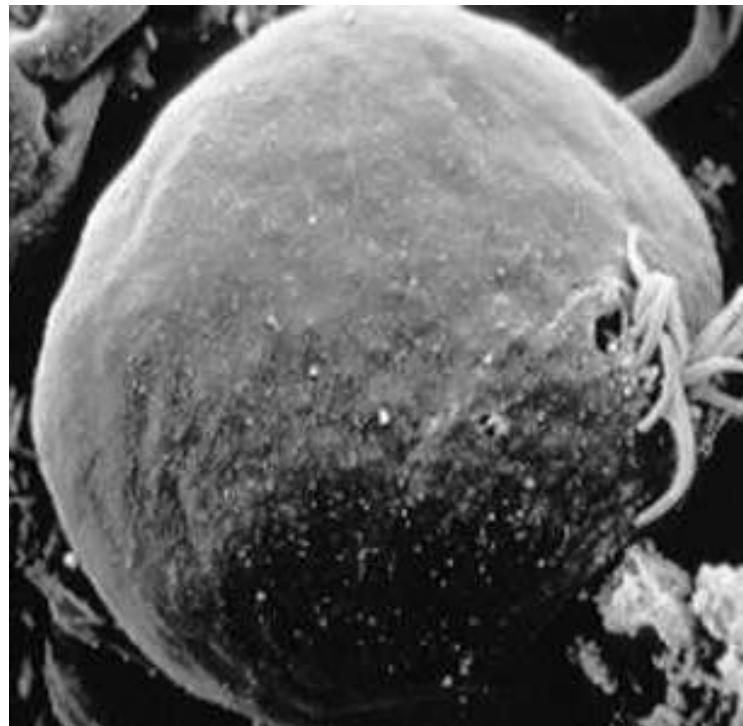
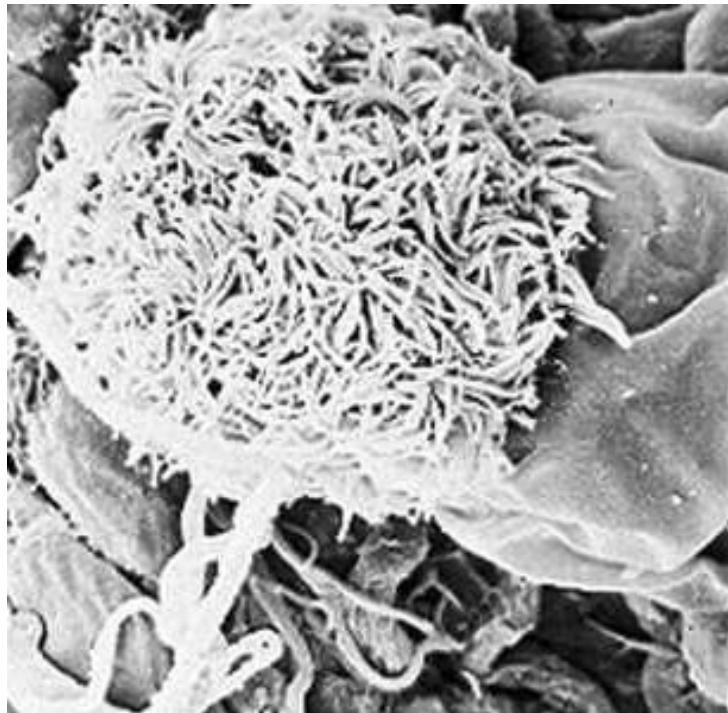


Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/14.html>

Oocisto presente no vetor



Ilustrações disponíveis em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/14.html>

▲ = Infective Stage
△ = Diagnostic Stage

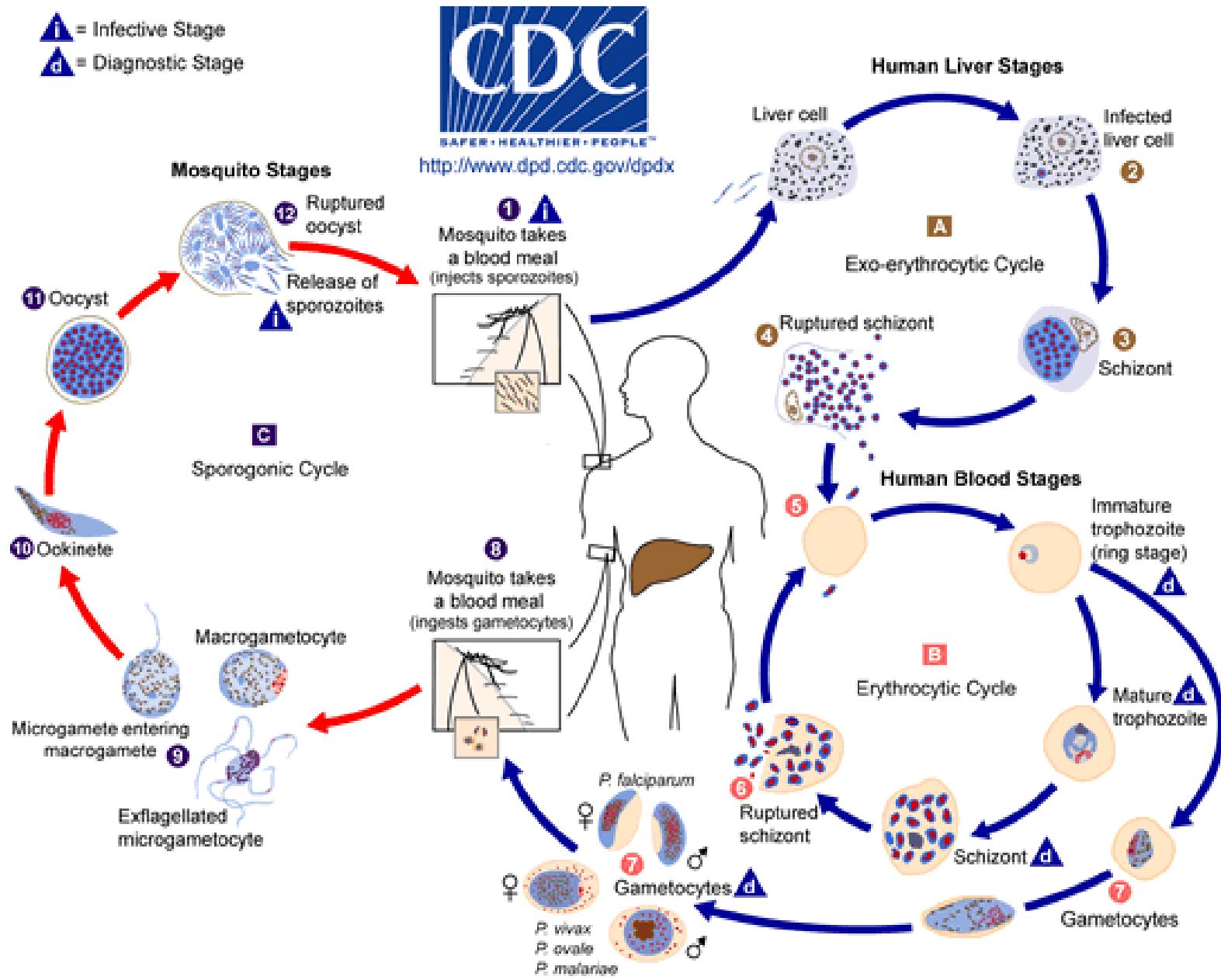


Ilustração disponível em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Patologia

- Ciclo eritrocítico responsável pela patogenia.
- Destrução das hemácias: anemia e hipóxia.
 - sequestro esplênico dos eritrócitos alterados
 - auto-anticorpos desenvolvidos contra os parasitos e contra os eritrócitos
 - 抗ígenos do parasito são adsorvidos na superfície de eritrócitos normais

Patologia

- Toxicidade pela liberação de citocinas.
- TNF-alfa estimulam a expressão de moléculas de adesão - ICAM-1
- Citoaderência: parasito altera a forma bicôncava do eritrócito que adere na parede endotelial dos vasos.
 - A citoaderência é estimulada pelo TNF alfa e mediada por proteínas do hospedeiro
 - mediado por proteínas do parasito expressas na superfície dos eritrócitos infectados – *PfEMP1*

Patologia

- Citoaderência causada pelo *P. falciparum*: obstrução da microcirculação em tecido cerebral, hepático e renal.
 - Cerebral: cefaléia, hipertermia, vômitos e sonolência
 - Redução O₂: Acidose láctica ocasionada pela hipóxia.
- Deposição de imunocomplexos nos glomérulos

Período de incubação

- Duração da fase pré clínica:
 - Terça maligna: 12 dias (9 a 15 dias de incubação)
 - Terça benigna: 14 dias (10 a 20 dias de incubação)
 - Febre quartã: 30 dias (20 a 40 dias de incubação)

Quadro clínico

- **Paroxismo malárico:**
 - Ruptura das hemárias com liberação dos merozoítos e pigmentos maláricos
 - Manifestações clínicas de frio (30 min a 1 hora), febre que chega a 41°C (1 a 4 horas) e sudorese intensa acompanhada de fraqueza (1 a 2 horas)
 - As manifestações dependem do ciclo eritrocítico:
 - Febre terçã: *P.falciparum*, *P.ovale* e *P.vivax* – 48 horas
 - Febre quartã: *P. malariae* – 72 horas

Quadro clínico

- Anemia
- Esplenomegalia e hepatomegalia
- Insuficiência renal aguda
- Hipoglicemias –
 - Ação tóxica das citocinas inibem gliconeogênese
- Icterícia
- Hemoglobinúria – febre hemoglobinúrica
- Coma malárico: *P.falciparum*

Imunidade

- Indivíduos que vivem em áreas de alta transmissão desenvolvem anticorpos contra vários抗ígenos do parasito e podem apresentar certo grau de imunidade clínica

Imunidade inata

- Grupo sanguíneo Duffy negativo
 - Receptor
- Deficiência de G6PD
 - Produção de metamoglobinina tóxica para o parasito
- Anemia falciforme ou traço falcêmico
 - Níveis baixos de potássio causam a morte do parasito

Imunidade adquirida

- Recém-nascidos
 - Protegidos até 6 primeiros meses de vida.
 - Presença de IgG materna
 - Presença de Hb fetal

Imunidade adquirida

- Ciclo pré-eritrocítico
 - Reposta celular contra a proteína CS e outros antígenos presentes no esporozoito
 - Esquizonte: Resposta imune caracterizada pela proliferação de linfócios T CD4+ e CD8+, produção de IFN-γ e síntese de óxido nítrico (NO).

Imunidade adquirida

- Ciclo eritrocítico
 - Produção de ac de classe IgG1 e IgG3
 - Lise mediada pelo sistema complemento
 - Aumento de células T CD4⁺
 - Liberação de IFN-γ e ativação de macrófagos

Diagnóstico

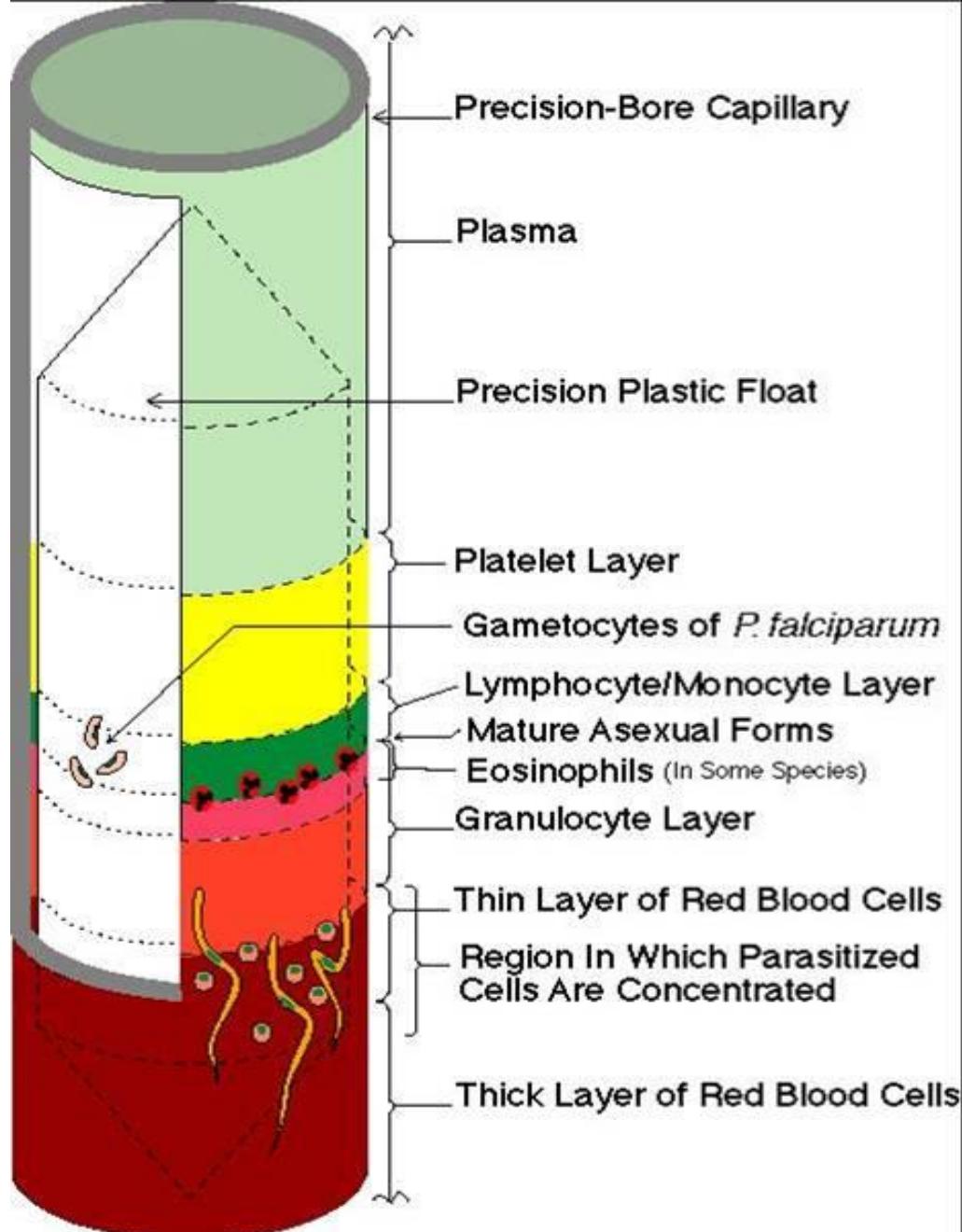
- Esfregaço sanguíneo delgado e espesso corado pelo Giemsa
- Sangue colhido sem anticoagulante para melhor fixação em lâmina
- Esfregaço sanguíneo espesso é mais eficiente para detecção da infecção
- Esfregaço delgado é mais eficiente para diferenciação morfológica das espécies.

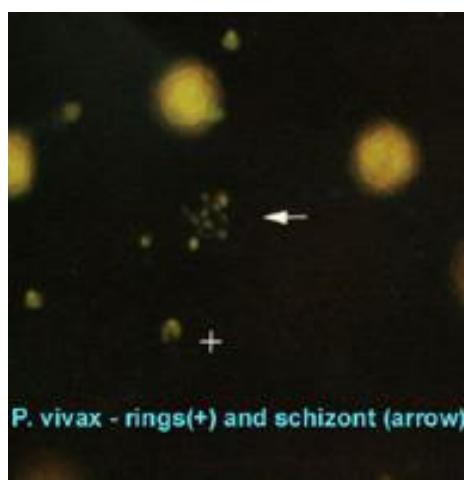
Diagnóstico

- Realização de exame quantitativo em gota espessa
 - Análise de 100 campos microscópicos
 - + = 1 a 10 parasitos por 100 campos
 - ++ = 11 a 100 parasitos por 100 campos
 - +++ = 1 a 10 parasitos por campo
 - +++++ = + de 10 parasitos por campo

Diagnóstico

- **QBC**
 - Técnica que combina concentração dos parasitos pela centrifugação do sangue em microhematócrito e a coloração dos ácidos nucléicos do parasito pelo fluorcromo laranja de acridina
 - Utilização de tubos especiais e microscopia epifluorescente
 - Teste rápido
 - Alta sensibilidade





Diagnóstico

- **ParaSight-F (Becton & Dickinson)**
 - Teste rápido para captura da proteína rica em histidina 2 de *P.falciparum*(PfHRP2) e enzimas conservadas de 4 espécies de plasmódio. (DHL e aldolase).
 - Utilização de fita de nitrocelulose contendo ac monoclonal
 - Lise de uma gota de sangue
 - A reação é revelada com adição de ac policlonal anti-HRP2 conjugado com hipossomas contendo corante.

Diagnóstico

- PCR
 - Sensibilidade e especificidade maior do que o esfregaço sanguíneo

Tratamento

- Visa a interrupção do ciclo da esquizogonia sanguínea
- Eliminação das formas latentes teciduais (hipnozoítos)
- Eliminação das formas sexuadas – bloqueio da transmissão
- Para o tratamento, deve-se identificar a espécie de *Plasmodium*
 - Caso não seja possível a identificação, o tratamento deve ser dirigido para *P. falciparum*

Tratamento

- Cloroquina
 - Atua sobre as formas sanguíneas e gametócitos de *P.vivax*, *P.malariae* e *P.ovale*
- Primaquina
 - Atua sobre as formas teciduais - hipnozoítos de *P.ovale* e *P. vivax*
 - Ativa contra gametócitos de todas as espécies
 - Ativa contra esporozoítos antes de penetrarem nas células hepáticas

Tratamento

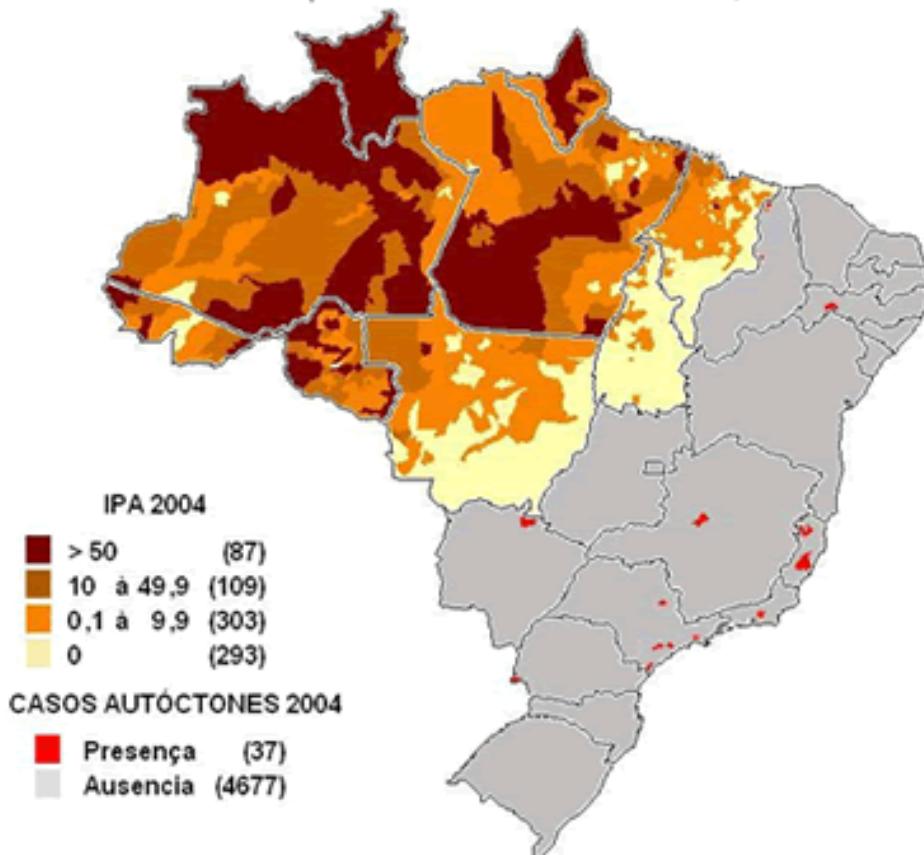
- *P.falciparum*
 - Resistência a cloroquina
 - Utilização de Quinina + tetraciclina
 - Mefloquina : esquizonticida sanguíneo
 - Primaquina: gametocitocidas
 - Artesunato + tetraciclina: esquizonticida

Vacinação

- Vacinas antiesporozoíticas
- Vacinas contra formas assexuadas
 - Utilização de antígenos da superfície de merozoítos
- Vacinas contra formas sexuadas
 - Em desenvolvimento

Epidemiologia

Mapa transmissão da malária. BRASIL, 2004.



Fonte: SVS/MS. Atualizados em 06.10.2005. Dados sujeitos a alteração

Epidemiologia

- Criação de novos criadouros aquáticos
- Agricultura irrigada por canais a céu aberto
- Influência das chuvas
- Climas secos inviabilizam o desenvolvimento dos vetores e ciclo dos plasmódios
- Temperaturas frias (menor que 20 graus) são desfavoráveis para a esporogonia no vetor.

Profilaxia

- Combate ao vetor
 - Uso de inseticidas: DDT, Dieldrin, HCH, etc.
- Combate as larvas
 - Uso de larvacidas: malation, fention e abate.
- Saneamento básico
- Medidas de proteção individual
 - Uso de mosquiteiros, repelentes e telas
 - Manter distância das áreas de risco ao anoitecer

Referência

- DE CARLI, Geraldo Attílio. **Parasitologia Clínica.**2.Ed.São Paulo: Ed. Atheneu, 2207. 906p
- BRASIL. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária.**Brasília : Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2005.112 p
- NEVES, David Pereira. **Parasitologia humana.** 11.Ed.São Paulo: Editora Atheneu, 2005. 494p.
- REY, Luis. **Bases da Parasitologia Médica.** 3.Ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.2010.391p.

Referência

- LEITE, Rosileine M.R. **Resposta de anticorpos IgG contra região C-terminal da proteína 1 da superfície de merozoítos de *Plasmodium vivax* em indivíduos que residem em áreas de transmissão de malária no estado do Pará.** Dissertação de mestrado. Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários. Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará. Belém -PA . 2007
- OLIVIERI A., COLLINS C. R. , HACKETTI F., MARTINEZ C. W., MASHALL J., FLYNN H., SKEHEL . M., BLACKMAN, M. **'Juxtamembrane Shedding of Plasmodium falciparum AMA1 Is Sequence Independent and Essential, and Helps Evade Invasion-Inhibitory Antibodies.** Division of Parasitology, MRC National Institute for Medical Research, Mill Hill, London, United Kingdom. Disponível em <http://www.plospathogens.org/home.action>

Referência

- www.dpd.cdc.gov
- www.icb.usp.br
- www.fcf.usp.br