

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:
 - Vetor
 - 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**

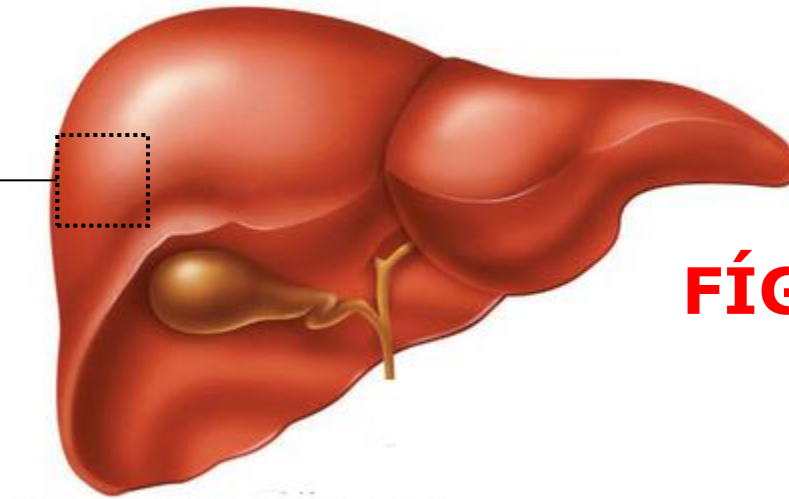
Ciclo evolutivo – Hospedeiro Vertebrado

- 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 incubação longo – 6 a 9 meses.

FASE HEPÁTICA OU EXOERITROCÍTICA



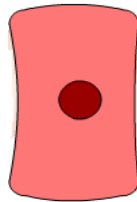
FÍGADO

Lise dos hepatócitos

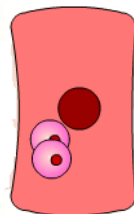
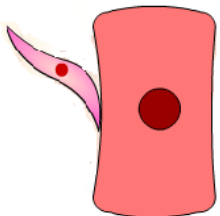
Esporozoítos



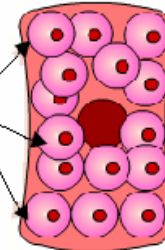
Hepatócito



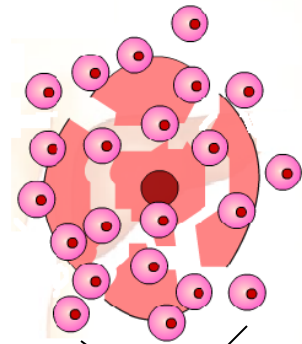
Invasão do hepatócito



Merozoítos

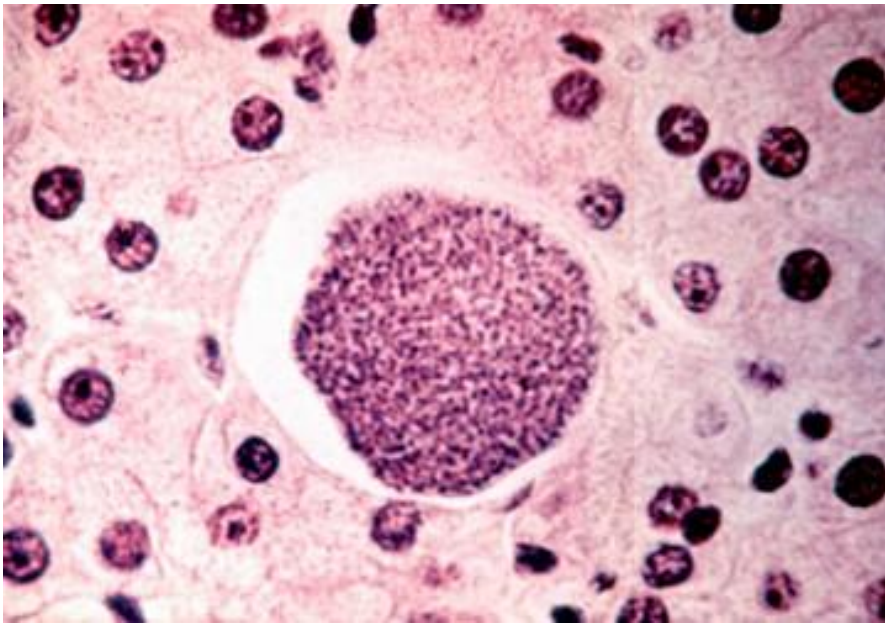


Reprodução
Assexuada



Liberação dos protozoários
na corrente sanguínea

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 hemácias 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 hemácias de indivíduos Duffy positivos através de DBP

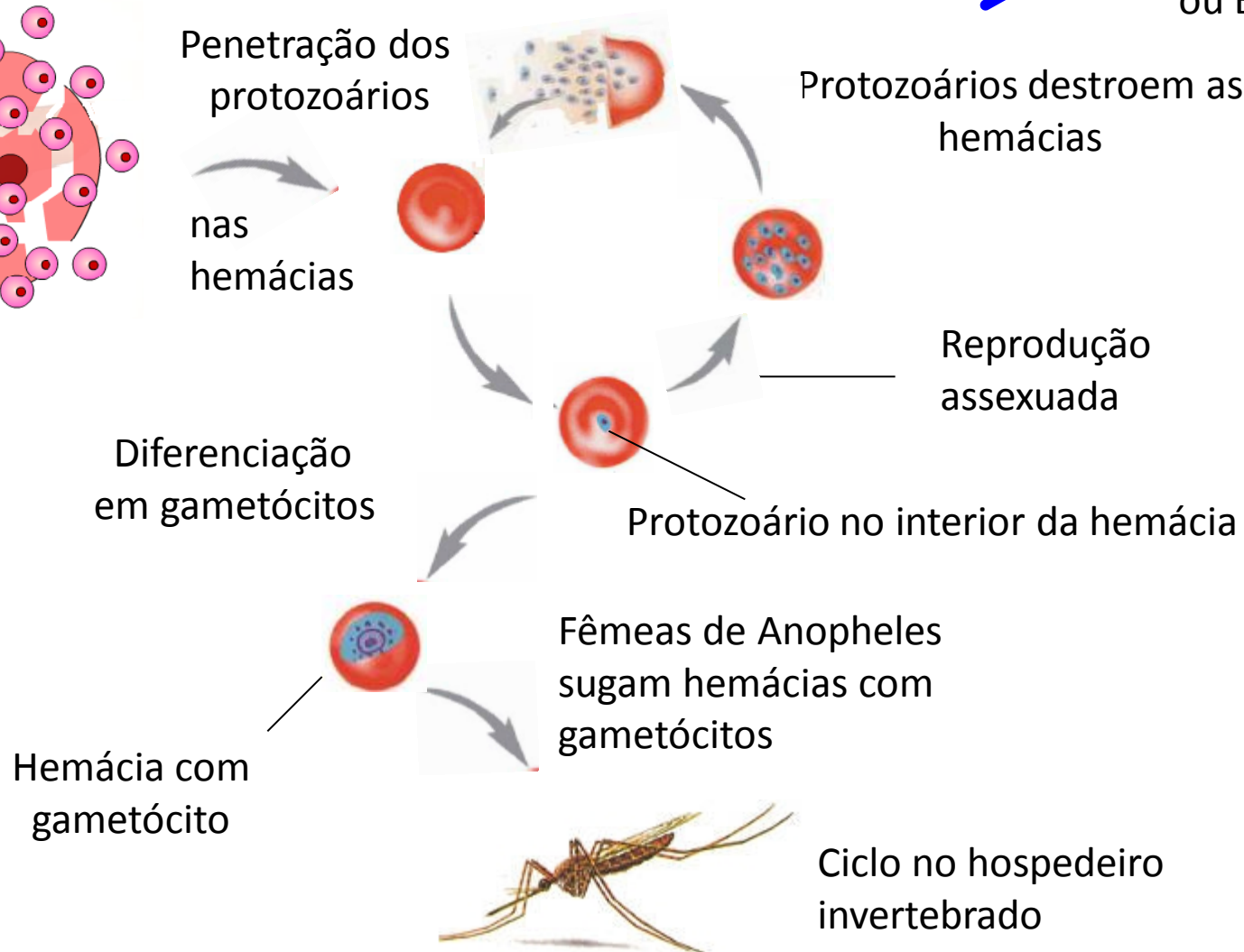
Ciclo evolutivo – Hospedeiro vertebrado

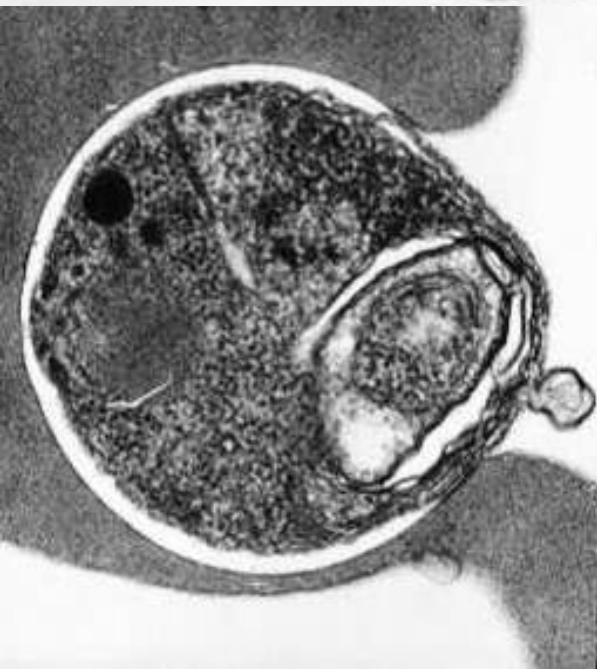
- Os **merozoítos** invadem as hemácias
- Diferenciação em **trofozoítos**
- Esquizogonia: **esquizonte**
- Produção de **merozoítos** e rompimento da hemácia
- Merozoítos: invasão de novas hemácias .
- Após algumas gerações os merozoítos não mais se dividem e se diferenciam em **gametócitos**

FASE ERITROCÍTICA

Hepatócito destruído
pelos protozoários

Ocorre nas hemácias
ou Eritrócitos





Merozoítos
invadindo
hemácia



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

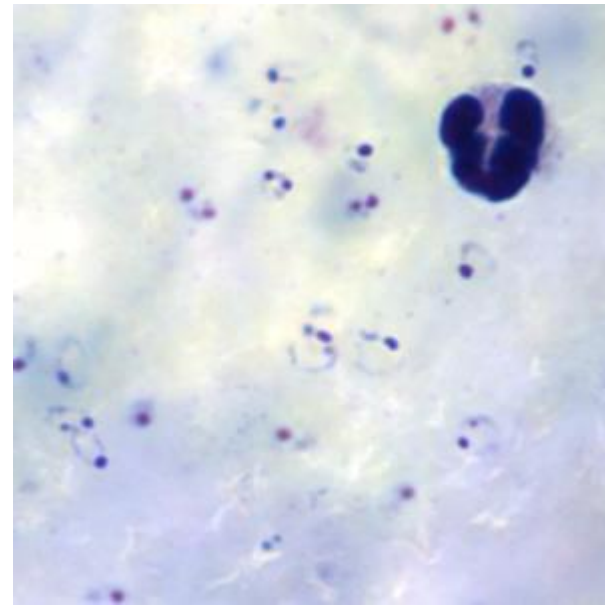
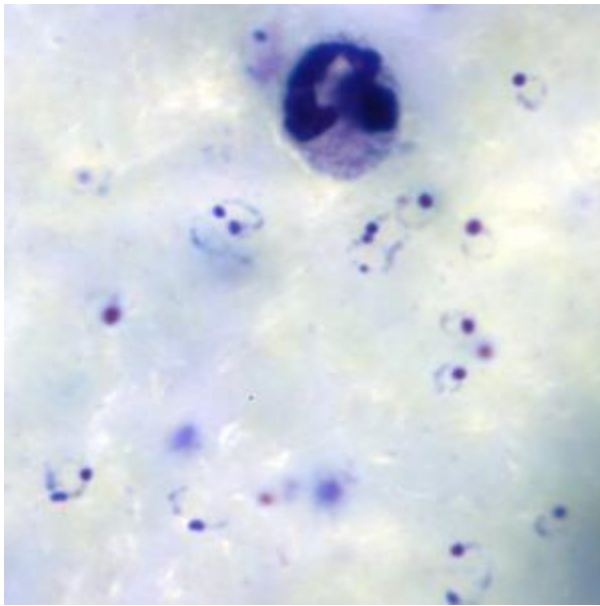
Fase eritrocítica

- 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

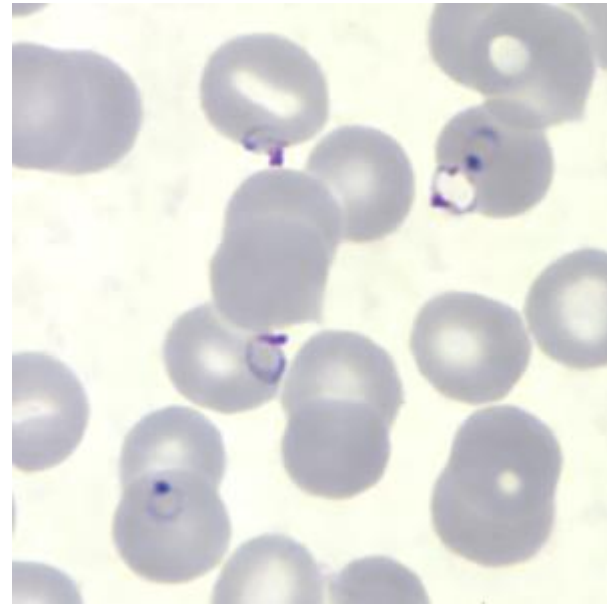
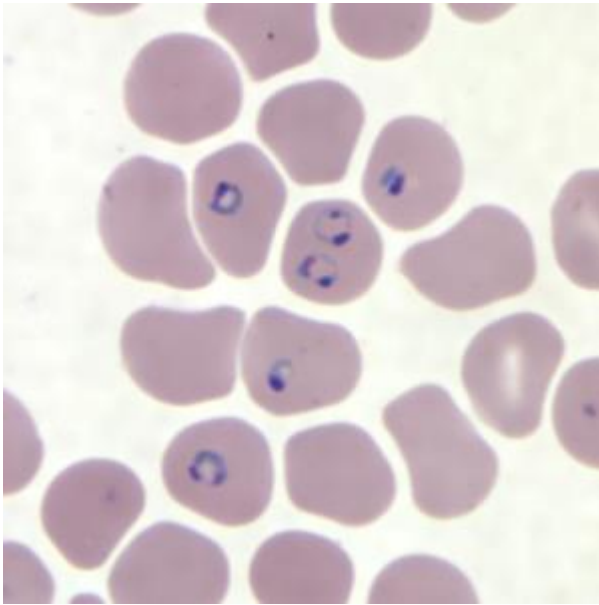
- Produção do pigmento malárico: hemozoína
 - Granulações de Schuffner: *P. vivax* e *P. ovale*
 - Granulações de Maurer: *P. falciparum*
 - Granulações de Ziemann: *P. malariae*
- Fagocitose pelas células de Kupffer e macrófagos do baço

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*

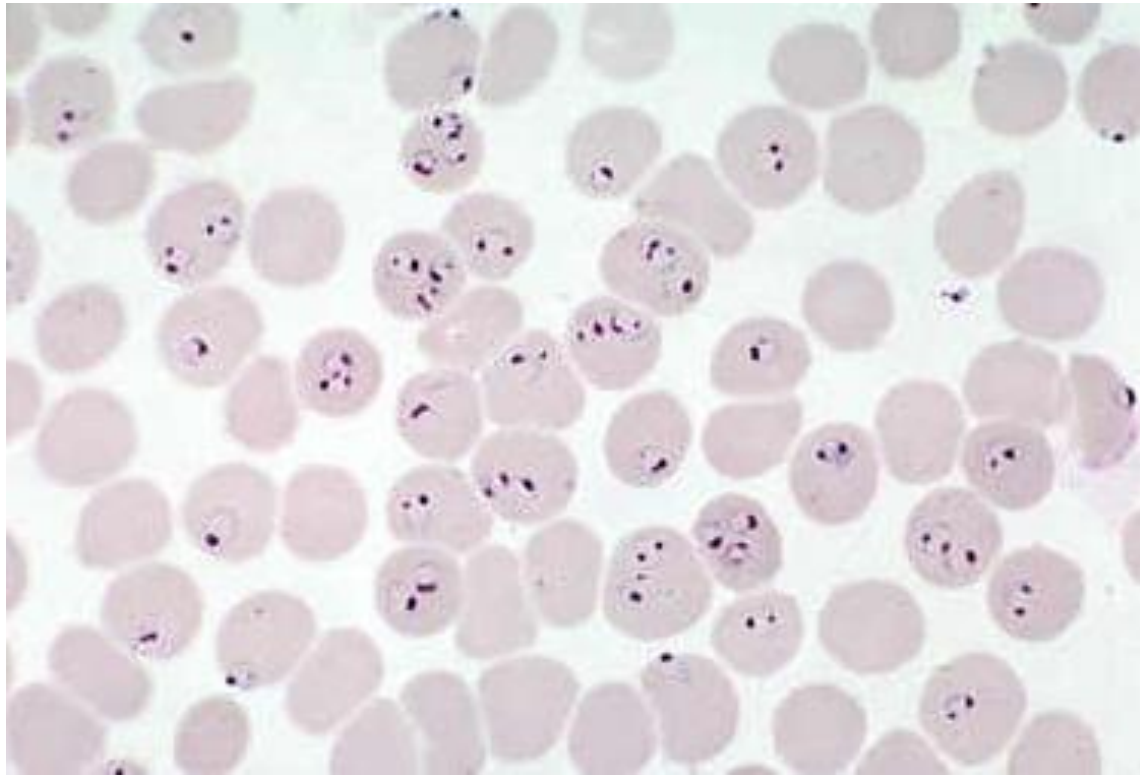
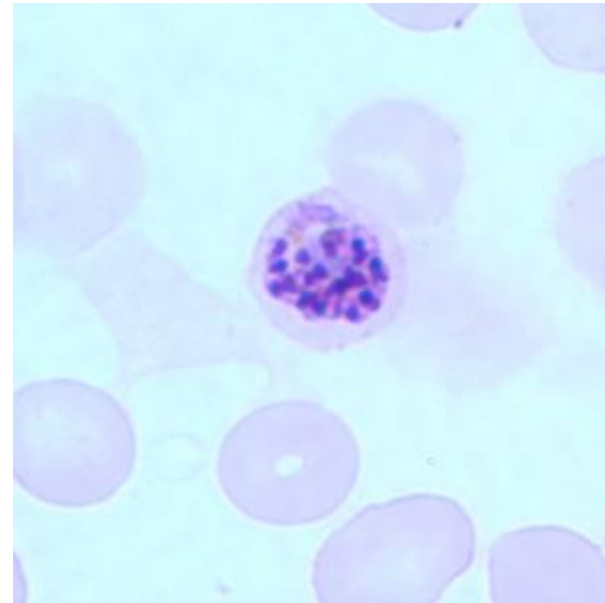
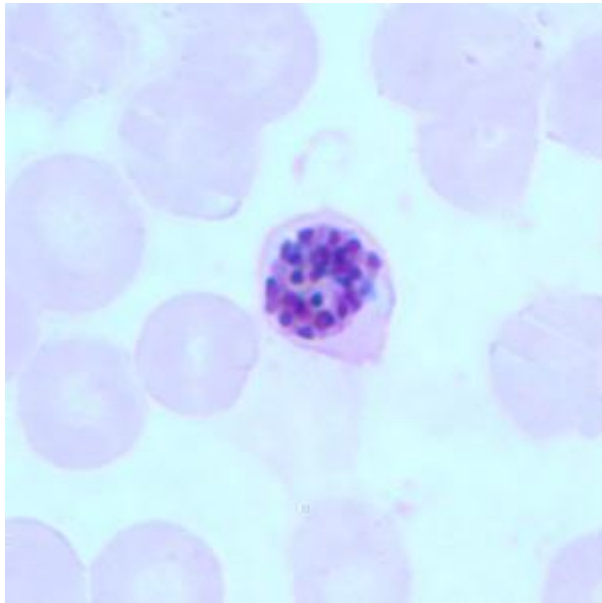


Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/6.html>

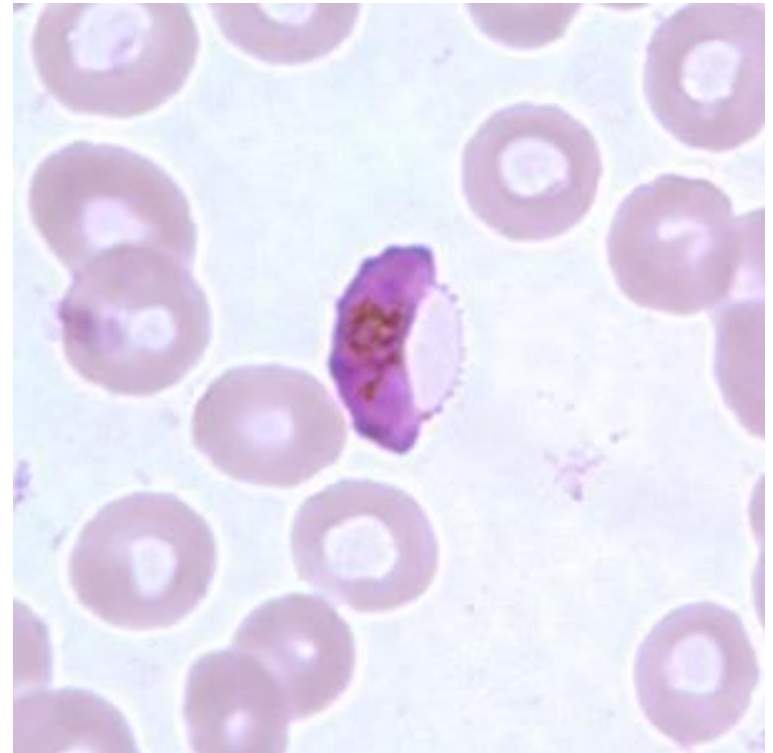
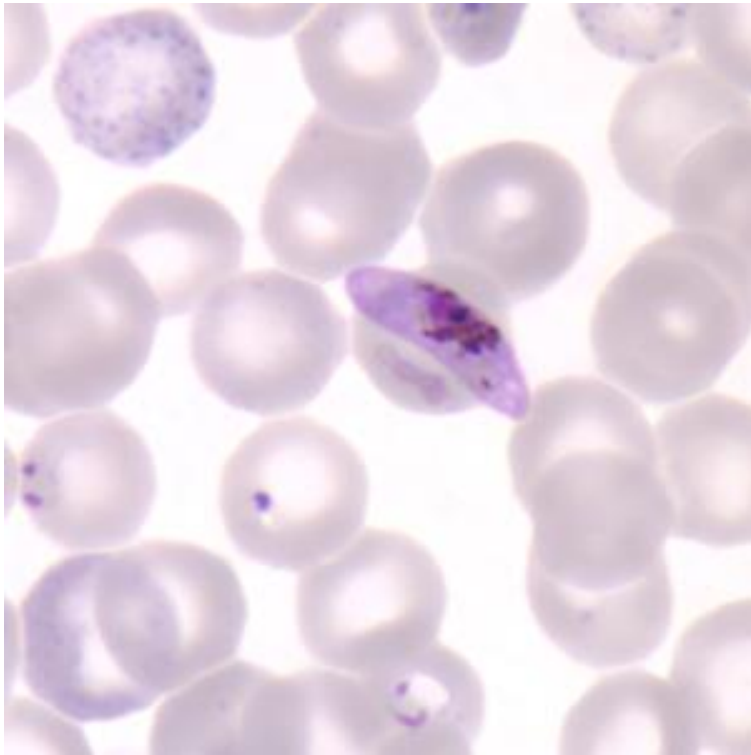
Esquizonte – *P. falciparum*



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

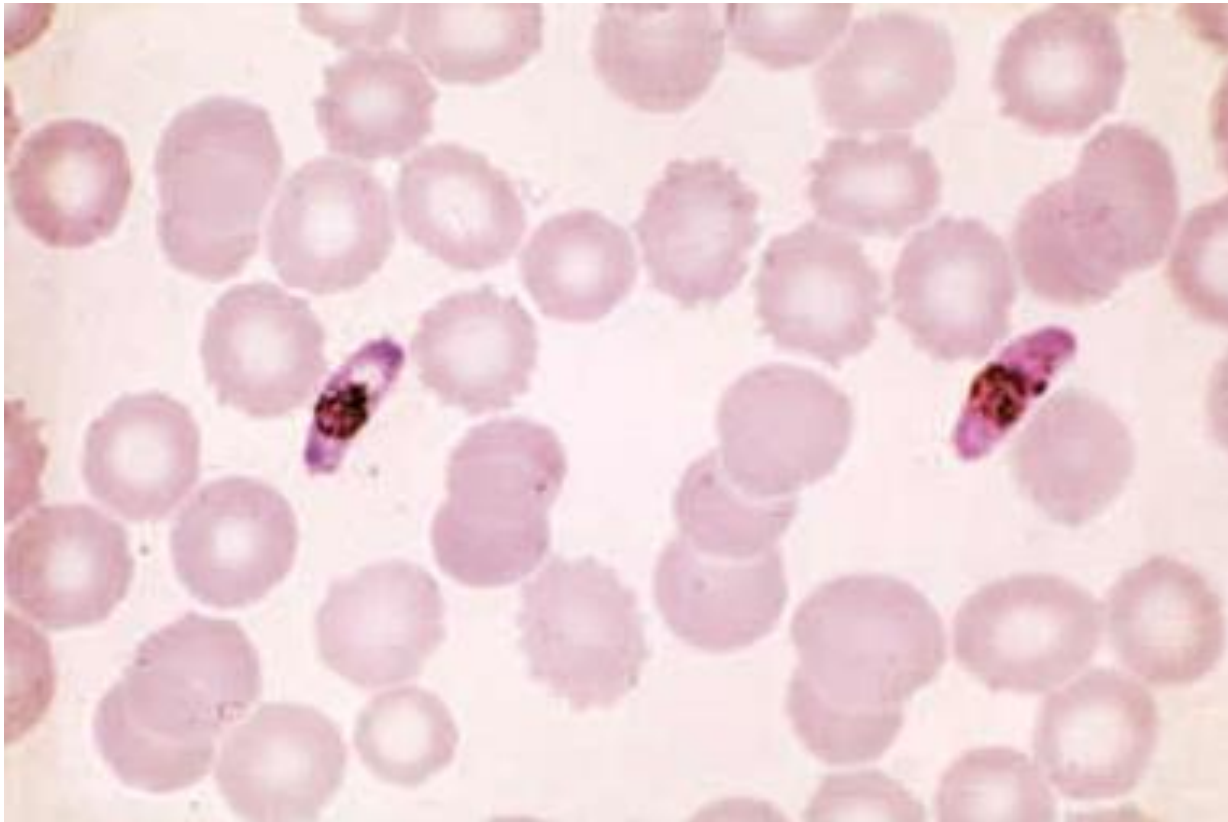
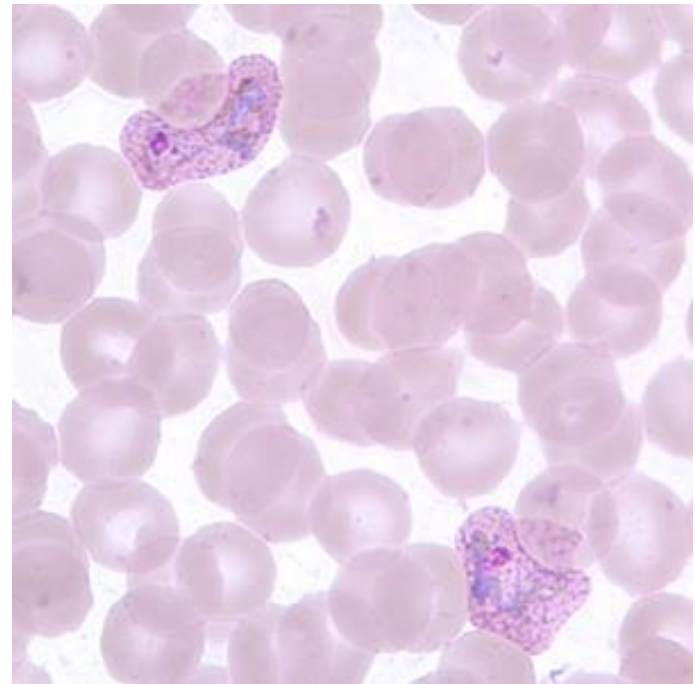
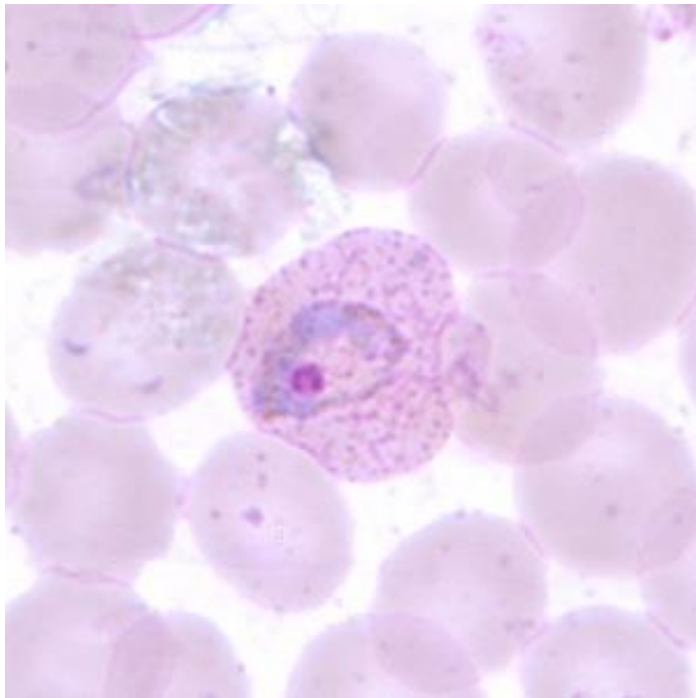


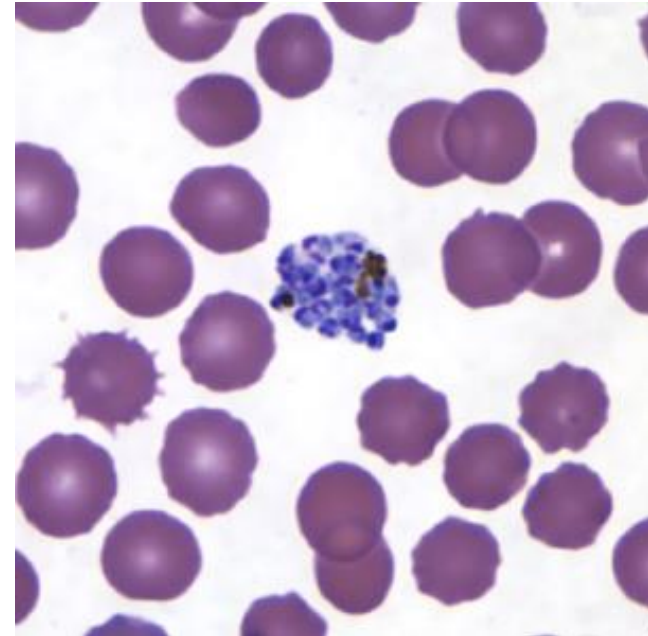
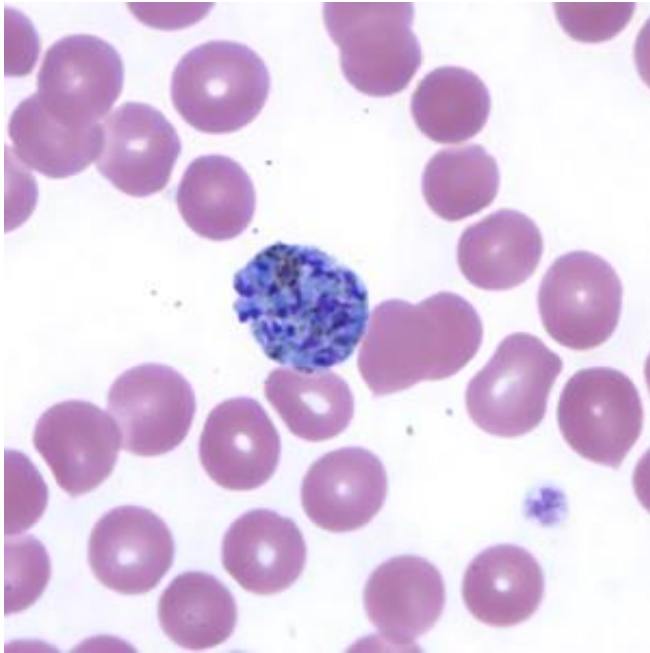
Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/8.html>

Trofozoíto: *P. vivax*



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

Esquizonte – *P.vivax*



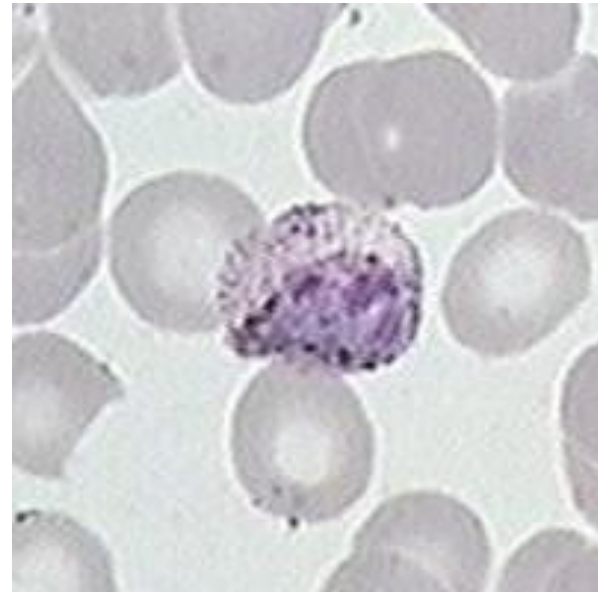
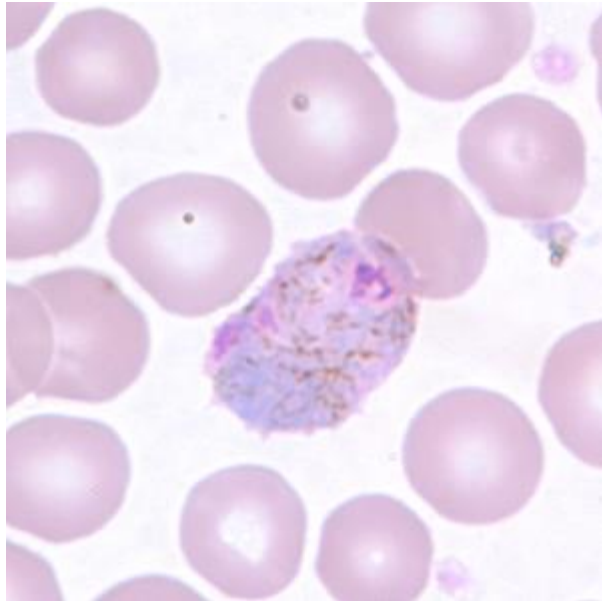
Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

São grandes e amebóides

Cromatina organizada em duas ou mais massas

Possuem 2 a 24 merozoítos com pontos de cromatina

Gametócito – *P. vivax*

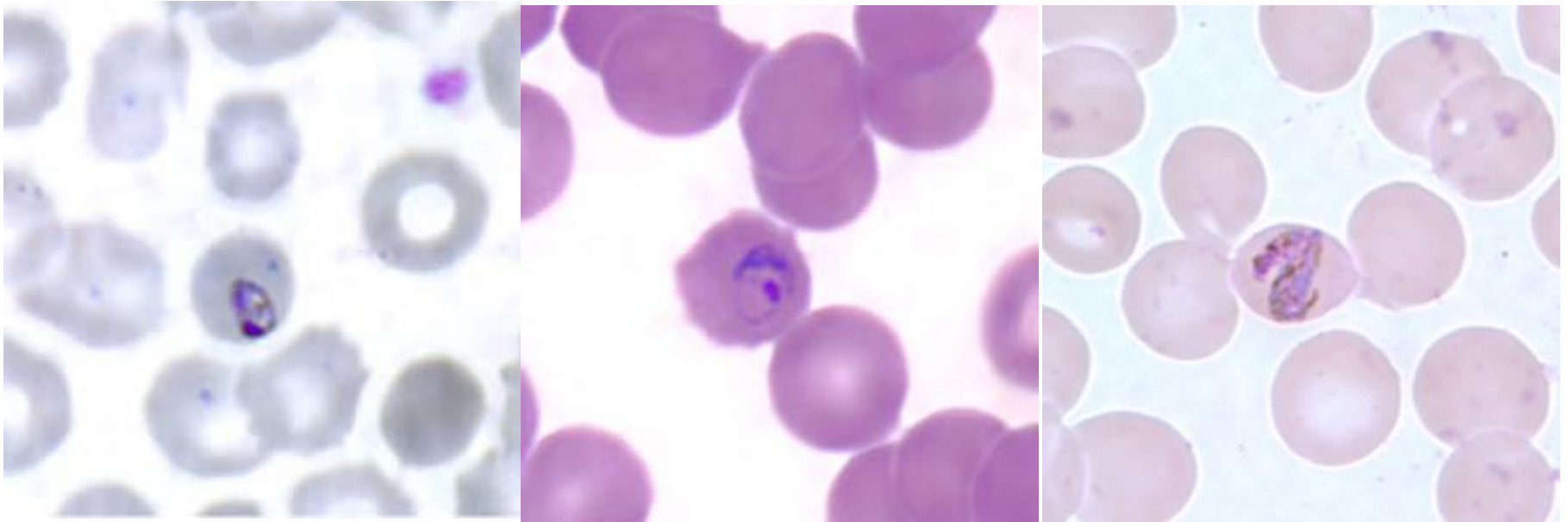


Ilustrações disponíveis em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

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*

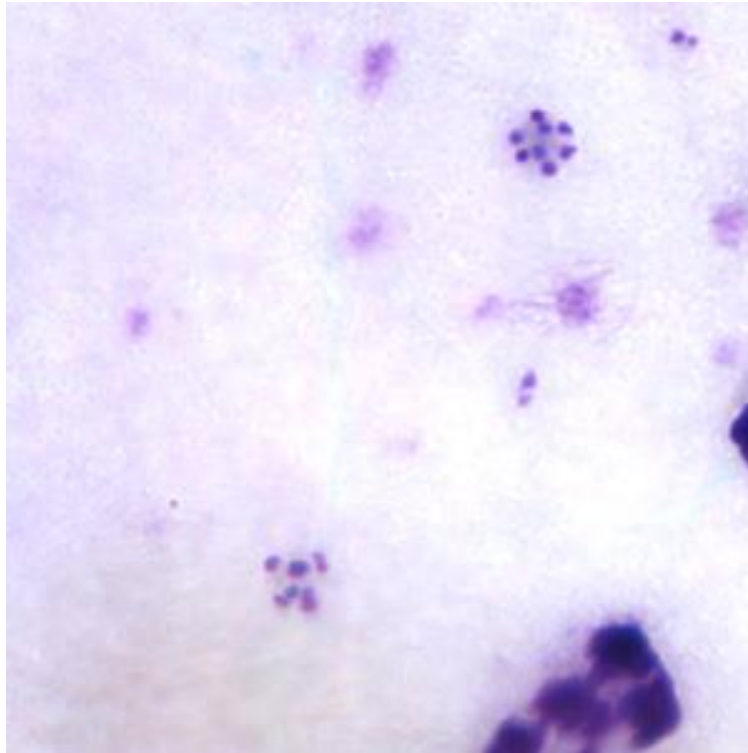
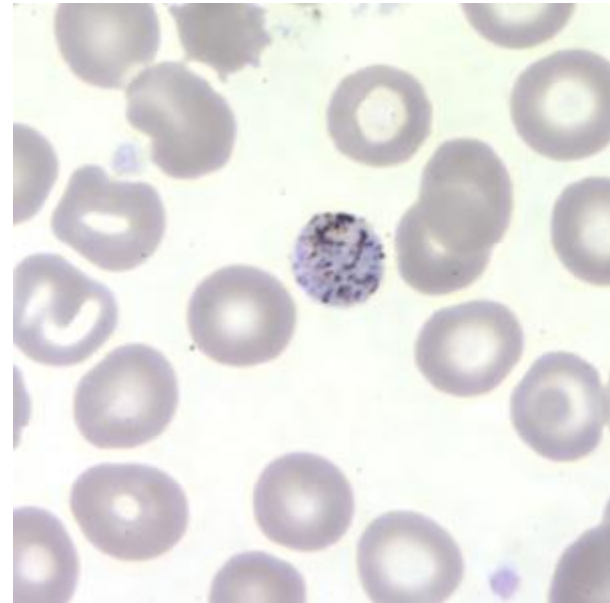
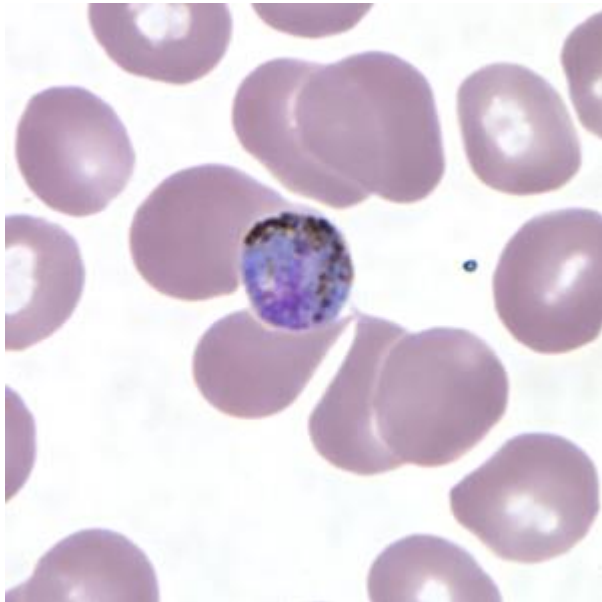


Ilustração disponível em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

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

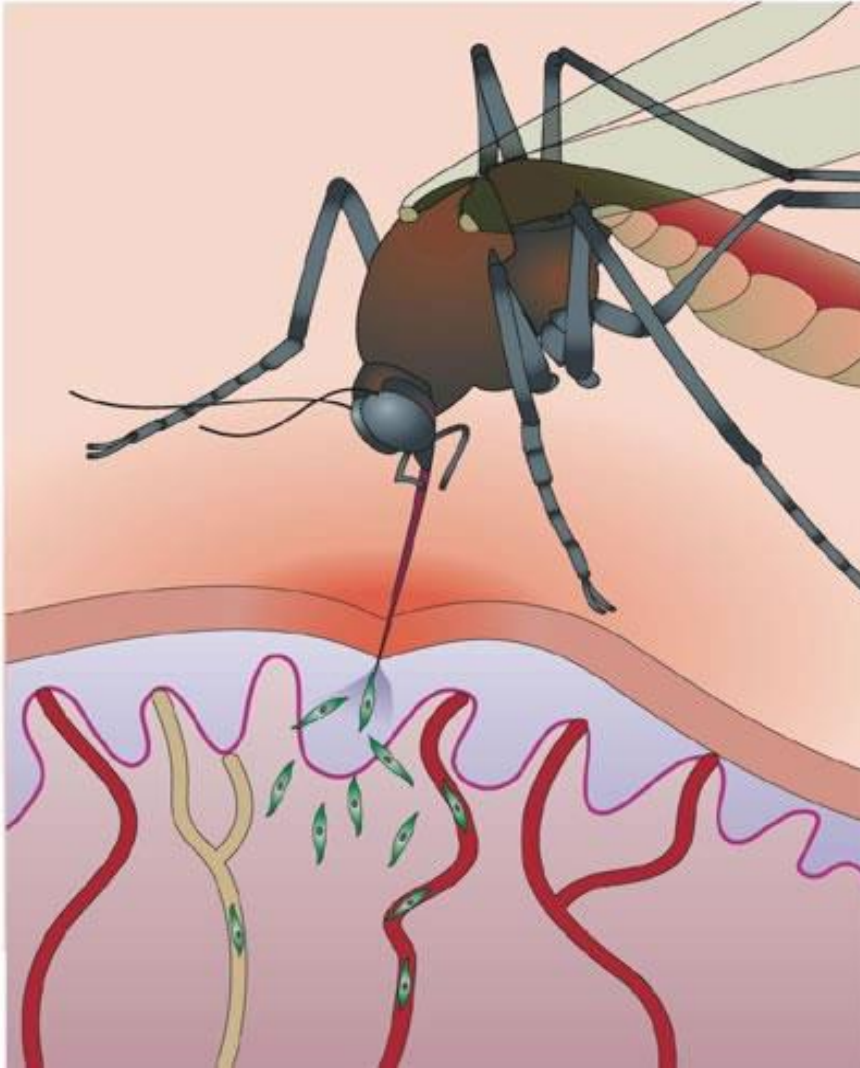
Fig. 25: Microgameta

Ciclo evolutivo – H. Invertebrado

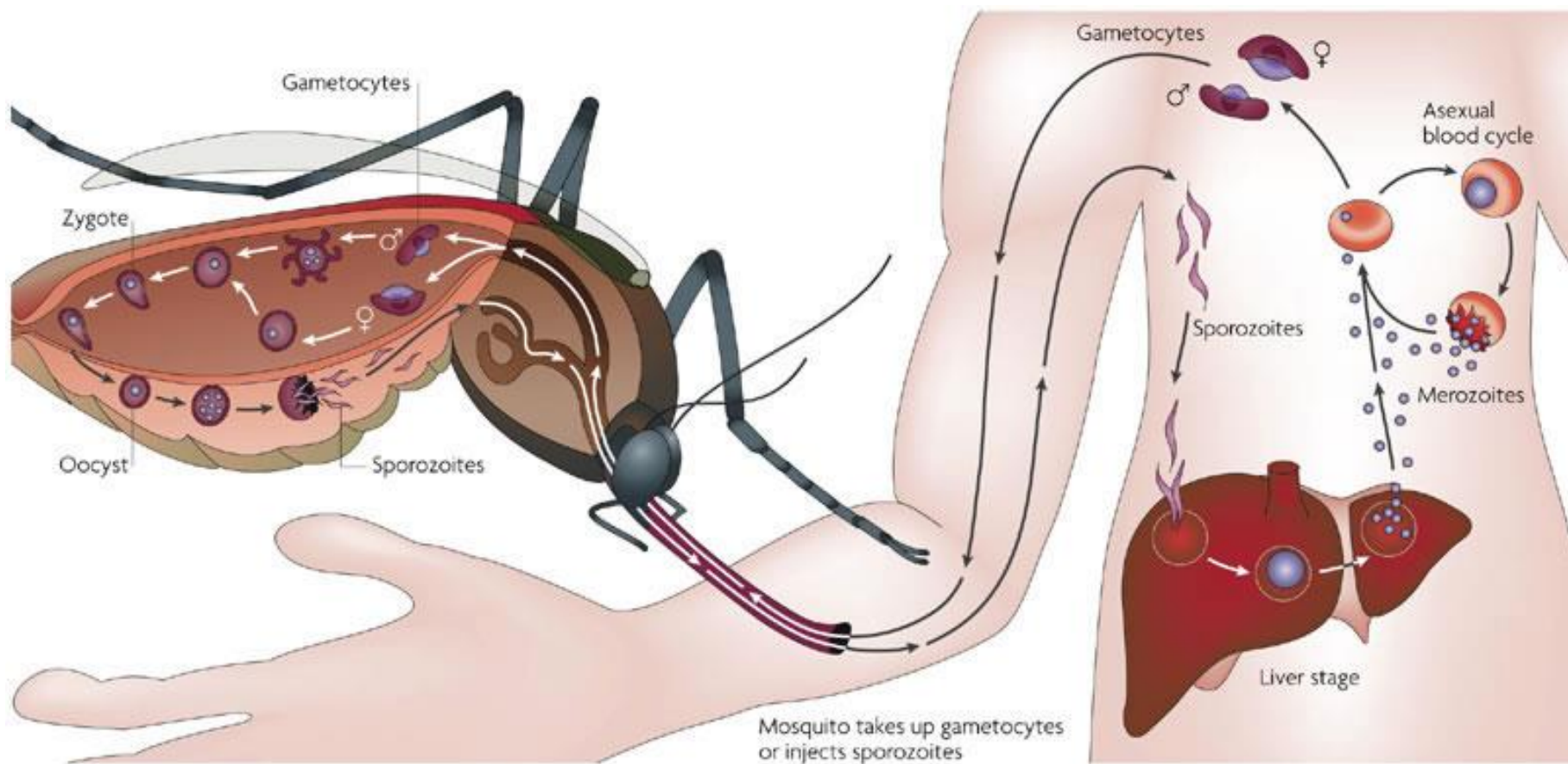
- Ingestão de hemácias contendo gametócitos durante o repasto sanguíneo da fêmea do anofelino
- No intestino médio do vetor: gametogênese
 - Macrogametócito – macrogameta feminino
 - Microgametócito: o processo de exflagelação produz 8 microgametas masculinos.
 - Produção de ovo ou zigoto

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.

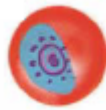


Inoculação dos
esporozoítos presentes
na saliva do vetor



CICLO NO INVERTEBRADO

Hemácia com gametócito



Fêmeas de Anopheles sugam hemácias com gametócitos



Desenvolvimento



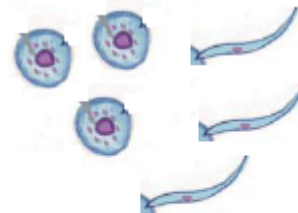
Migração para as glândulas salivares



Mosquito infectado



No tubo digestivo



Gametócitos formam os gametas

Penetração na parede do tubo digestivo



Zigoto



Fecundação



Oocisto presente no vetor



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

Oocisto presente no vetor

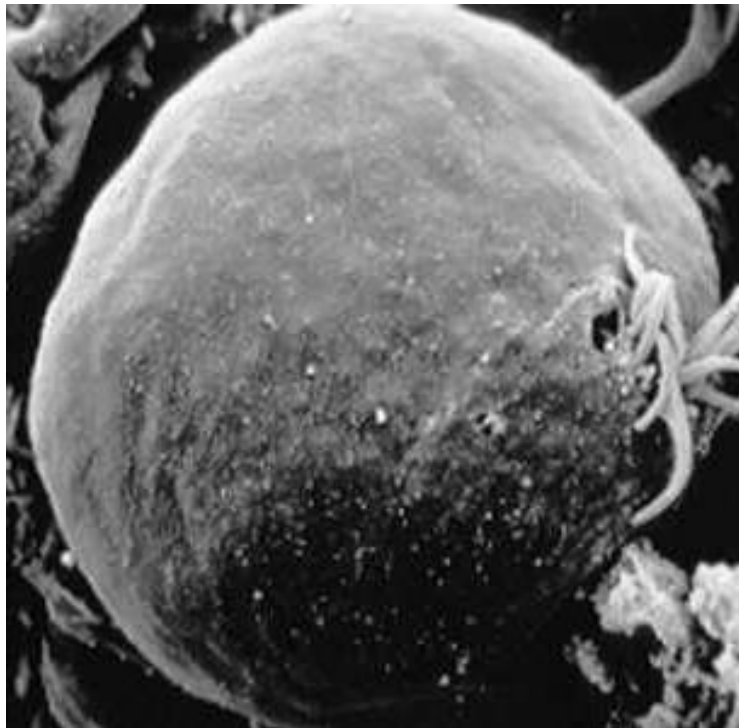
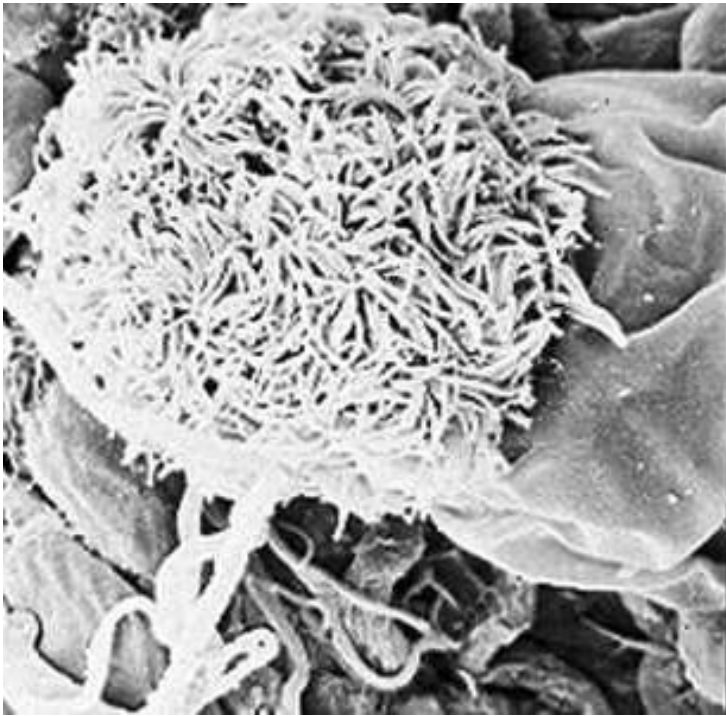


Ilustração disponível em <http://www.icb.usp.br/~livropar/img/capitulo2/14.html>

Oocisto presente no vetor



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

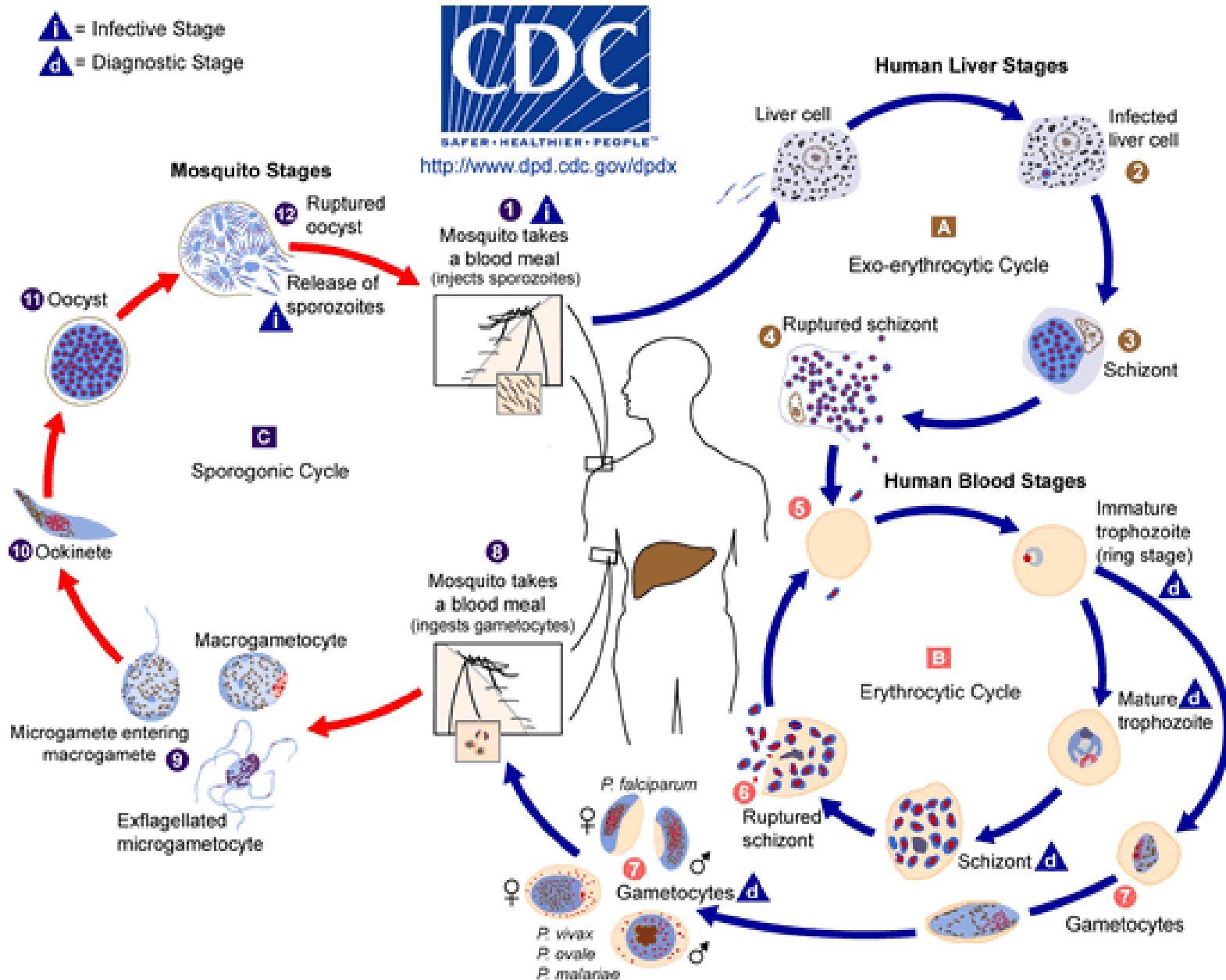


Ilustração disponível em http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Patologia

- Ciclo eritrocítico responsável pela patogenia.
- Destruição das hemácias: anemia e hipóxia.
 - sequestro esplênico dos eritrócitos alterados
 - auto-anticorpos desenvolvidos contra os parasitos e contra os eritrócitos
 - antígenos 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 hemácias 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
- Espleno e hepatomegalia
- Insuficiência renal aguda
- Hipoglicemia
 - 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 antígenos do parasito e podem apresentar certo grau de imunidade clínica

Imunidade inata

- Grupo sanguíneo Duffy negativo
 - Receptor
- Deficiência de G6PD
 - Produção de metamoglobina 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.

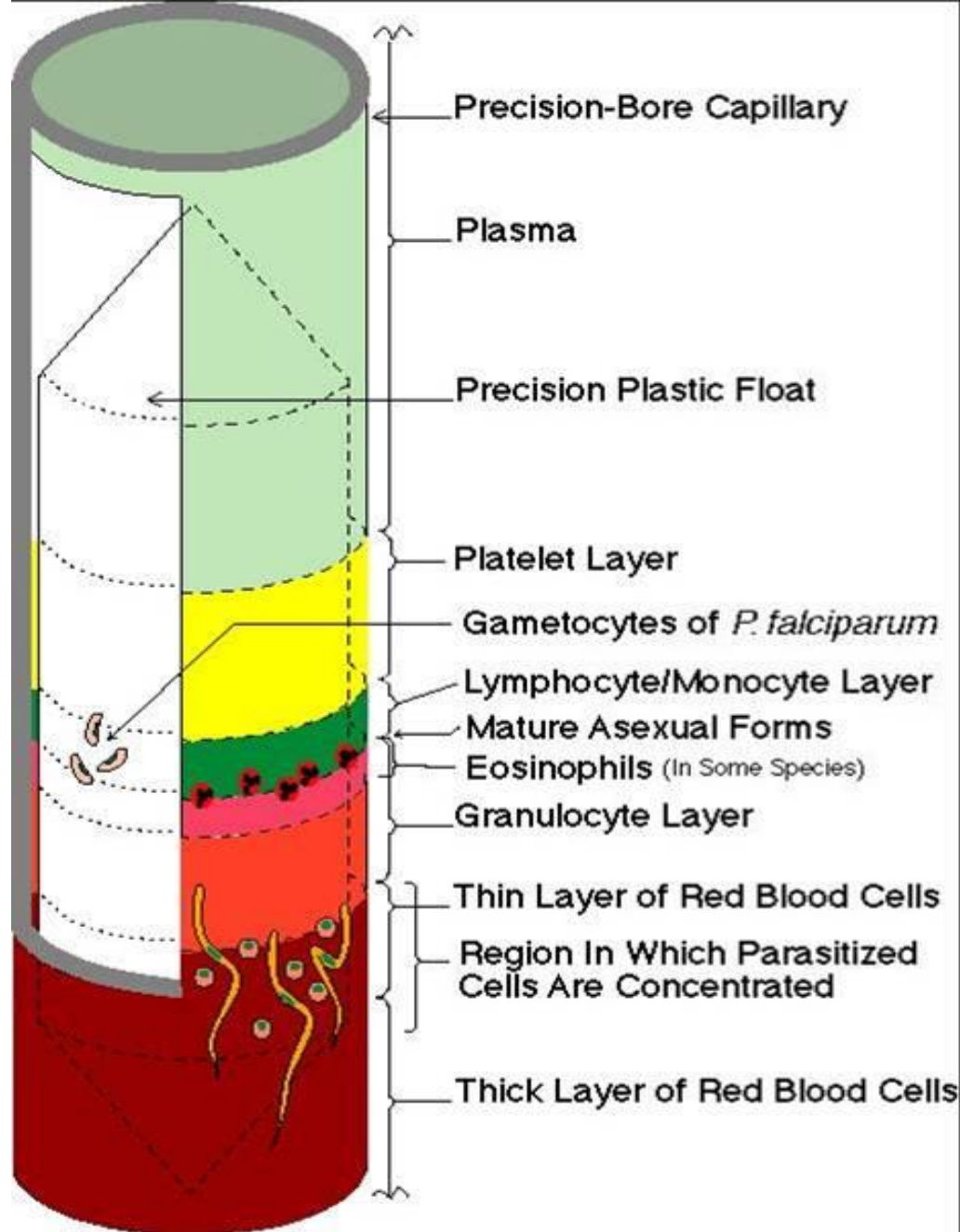
Diagnóstico

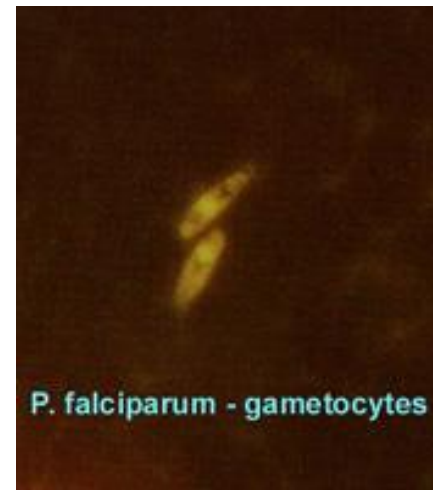
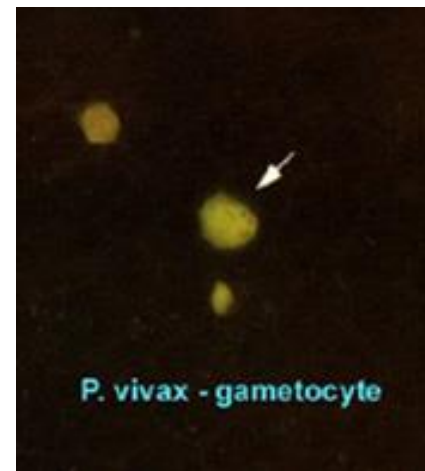
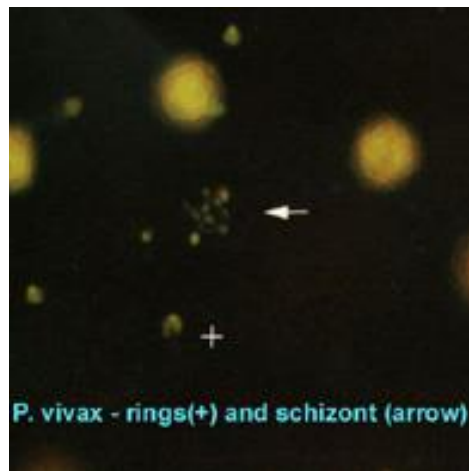
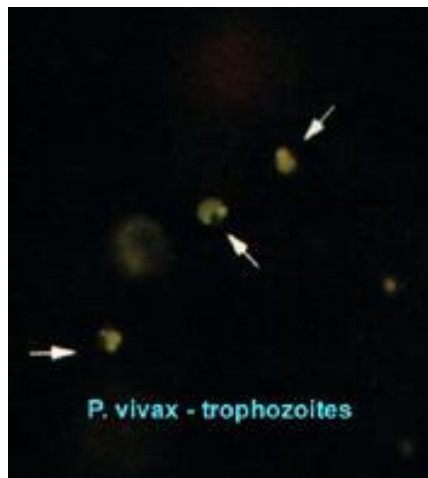
- Realização de exame quantitativo em gota espessa
 - Análise de 100 campos microscópicos
 - + = 1 a 10 parasitos por 100 campos
 - ++ = 11 a 100 parasitos por 100 campos
 - +++ = 1 a 10 parasitos por campo
 - ++++ = + de 10 parasitos por campo

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 sexuais – 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

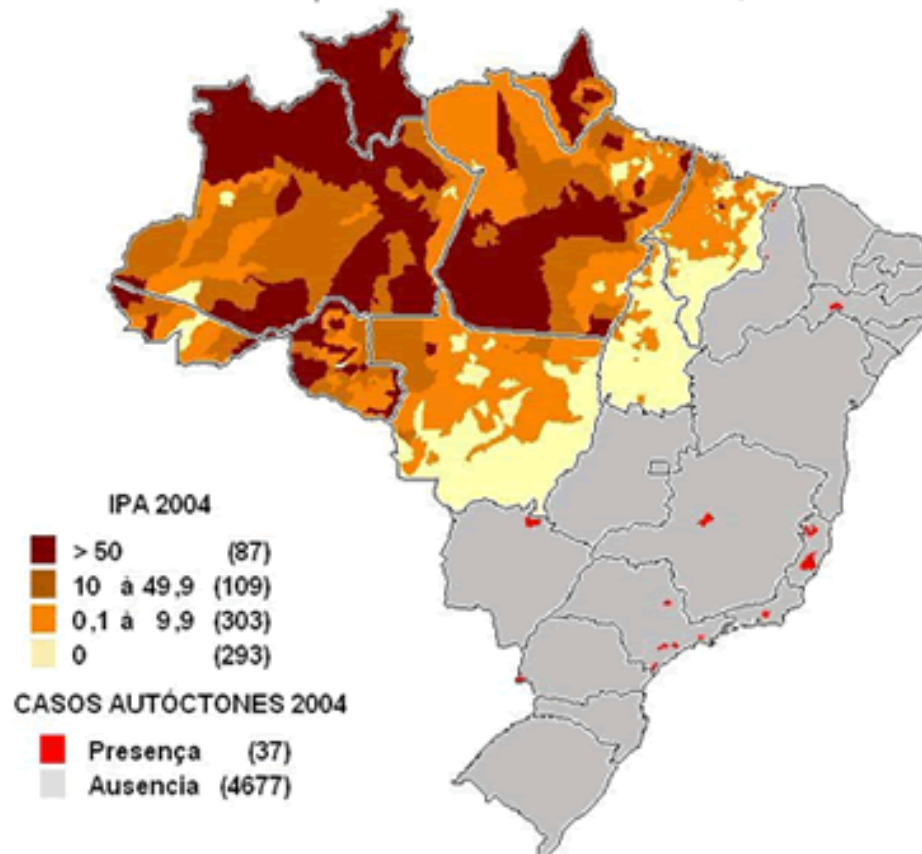
- *P.falciparum*
 - Resistência a cloroquina
 - Utilização de Quinina + tetraciclina
 - Mefloquina : esquizonticida sanguíneo
 - Primaquina: gametocitocidas
 - Artesunato + tetraciclina: esquizonticida

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 plasmodios
- 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, 2007. 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. , HACKETT 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