

A group of four people, two men and two women, are seated around a table in a meeting. They are all looking towards the right side of the frame. The image is overlaid with a solid blue color. The word 'Malária' is written in white text across the middle of the image.

Malária

curso • **Infectologia**

MALÁRIA

DEFINIÇÃO

Síndrome febril aguda causada pelo **protozoário Plasmodium** que é transmitido pelo mosquito **Anopheles**. Faz diagnóstico diferencial com dengue, chikungunya e leptospirose.

EPIDEMIOLOGIA

Doença endêmica em **regiões tropicais**, acometendo principalmente, África, Haiti, América Central e do Sul, Índia. Segundo dados da OMS, em 2018 houve 219 milhões de casos. No Brasil, mais de 90% dos casos de malária, estão localizados na **Amazônia**.

AGENTES ETIOLÓGICOS

Seu vetor é o mosquito **Anopheles darlingi**, culturalmente conhecido como “*mosquito-prego*”.

O agente etiológico é o *Plasmodium*, que no Brasil é encontrado em 3 espécies: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. O *P. ovale* é restrito ao continente africano. Em primatas são encontradas as espécies: *P. knowlesi* e *P. simium*.

Por que o *P. falciparum* é o mais grave?

1. **Afeta vários estágios da hemácia**, levando a um padrão de anemia hemolítica grave com hiperbilirrubinemia indireta. Pode não haver reticulocitose, pois os reticulócitos também são infectados e destruídos;
2. **Consome muita glicose** resultando em hipoglicemia grave;
3. Gera **aumento de ácido lático** podendo culminar em acidose metabólica;
4. Tem **proteínas de superfície adesivas** ocasionando lesão no leito pulmonar, baço, fígado e outros, e favorecendo o quadro de disfunção dos órgãos.

CICLO BIOLÓGICO

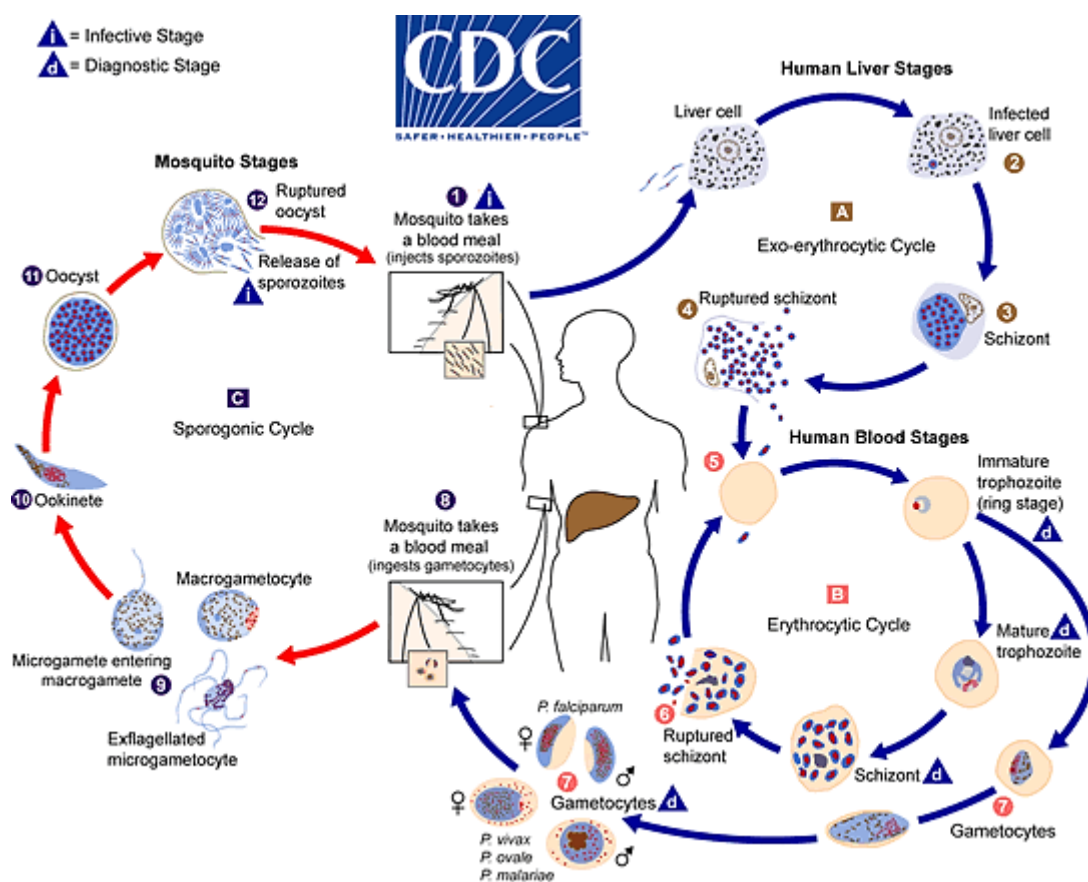
A fêmea do **mosquito Anopheles**, ao picar a pele do ser humano, libera o **esporozoíto**, que entra na circulação sanguínea para chegar nos **hepatócitos**. Lá, ele vai se desenvolvendo e maturando, transformando-se no **esquizonte hepático**



repleto de **merozoítos** em seu interior, que se dilata até romper, liberando-os na circulação. Esse estágio é **assintomático** e chamado de **exoeritrocítico**.

Ao ganhar a circulação sanguínea, esses merozoítos infectam as hemácias. As espécies *vivax* e *ovale* infectam **reticulócitos**, enquanto *P. falciparum* pode infectar em **qualquer estágio** do eritrócito. No interior do eritrócito, se transforma em **trofozoítos jovens** e depois **maduros**. O desenvolvimento dentro da hemácia resulta na formação de **merozoítos** que irão invadir novas hemácias, e que posteriormente, se diferenciarão em **gametócitos**. Somente os gametócitos são capazes de se desenvolver **dentro do inseto**.

Vale ressaltar que, existe uma forma do *P. vivax* e *P. ovale* que pode originar o **Hipnozoíto**, essa forma persiste hibernando no fígado durante meses e até anos. Forma que hiberna e pode gerar reinfecção.



Reproduzido de: Centers for Disease Control and Prevention. DPDx: Malaria.
Disponível em: https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/modules/malaria_LifeCycle.gif



FATORES DE RISCO E PRODUÇÃO

Fatores de Risco:

- Viagem para locais de alta prevalência (Haiti, México, Amazônia, África, Índia)
- Contato direto com sangue, através de transfusão, transplante e acidente perfurocortante.

Fatores de Proteção:

- Traço Falcêmico
- Mutação de G6PD
- Talassemia
- HLA BW 53
- Ausência de fator duffy

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico e sua gravidade depende de vários fatores como idade, imunidade, espécie e epidemiologia. Deve-se dar atenção alguns fatores: exposição geográfica, contato prévio, surgimento dos sintomas e padrão de febre (paroxismo febril).

FORMA NÃO COMPLICADA:

Nessa apresentação, **não há disfunção de órgão vital**, e pode ser apresentada pela infecção de qualquer uma das espécies do plasm dio. Possui clínica pouco específica, na qual seus principais sinais e sintomas são: taquicardia, taquipneia, calafrio, mal-estar, fadiga, diaforese, cefaleia, tosse, anorexia, náusea, v mitos, mialgia, diarreia, artralgia e dor abdominal. Existem alguns sintomas mais específicos, como **icterícia, sangramento e organomegalia**. Apresenta também **paroxismos febris**, sinal que pode orientar acerca da etiologia.

O período de incubação   variável entre as espécies e o quadro geralmente abre com esses **sintomas inespecíficos** e o **Acesso Mal rico**, que é a ruptura das hemácias acompanhada de calafrio e sudorese que dura até 1h e   seguida por um episódio febril. Após isso, a febre possui um caráter **intermitente** e está relacionada a **ruptura de hemácias** contendo esquizontes maduros. O *P. knowlesi* apresenta febre em 24h, já o *P. vivax*, *P. falciparum* e o *P. ovale*   **terç ** (se apresenta a cada 48h – 2 dias sem febre e 1 com febre) e a *P. malariae*   **quart ** (manifestando-se em ciclos de 72h).



FORMA COMPLICADA:

Essa apresentação tem disfunção de órgão vital e é causada, principalmente, pelo *P. falciparum*, podendo também ser causada pelo *P. vivax*. Possui clínica mais grave e pode levar a morte.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	
Malária cerebral	Cefaleia intensa e sonolência, pode evoluir com rebaixamento do nível de consciência, alterações pupilares e em reflexos profundos.
Disfunção Pulmonar (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo)	Inicialmente, se apresenta com aumento da frequência respiratória e pode se agravar, abrindo um quadro de síndrome do desconforto respiratório agudo, que é a apresentação mais grave. Existe também a lesão pulmonar imuno-mediada, que ocorre após início do tratamento, que é o edema agudo de pulmão.
Colapso circulatório	Choque é caracterizado pela pressão arterial sistólica < 90mmHG, e em geral, apresenta-se como um choque hiperdinâmico (redução da resistência vascular periférica + função cardíaca normal). A presença de choque em pacientes com malária é chamada de Síndrome da Malária Álgida.
Acidose metabólica	Resultado do aumento do ácido láctico pelo metabolismo anaeróbico
Falência renal	No Brasil, é a complicação mais frequente. Insuficiência renal é definida pela redução do volume urinário a menos de 400 mL/dia e ureia e da creatinina plasmáticas aumentadas. Ela é resultado de fenômenos de citoaderência, eventos microembólicos, redução do fluxo sanguíneo, lesão direta pelas catecolaminas liberadas por mediadores inflamatórios, deposição de imunocomplexos e glomerulopatia imuno-mediada.
Falência hepática	É o resultado da lesão hepática, pode apresentar sinais de icterícia, hepatomegalia e elevação das aminotransferases. Essa diminuição de função pode alterar a gliconeogênese, o metabolismo de antimaláricos e diminuir a produção de fatores de coagulação.
Coagulopatia com ou sem CIVD	O paciente está num estado pró-coagulante: trombocitopenia + ativação da cascata de coagulação e sistema fibrinolítico.



Anemia severa	Hemoglobina < 7g/dl ou hematócrito < 20% na presença de parasitemia > 10.000/mcL
Hipoglicemia	Mais frequente em crianças e os níveis de glicose sanguínea são inferiores a 30 mg/dL. É explicada pelo alto consumo de glicose do plasmódio, que também atrapalha o estoque de glicogênio no fígado através de lesão hepática.
Hemoglobinúria	Resultado da hemólise intravascular aguda maciça. Sua principal complicação é a necrose tubular aguda.

RECRUDESCÊNCIA: Devido tratamento ineficaz ou falha imunológica, os plasmódios permanecem na corrente sanguínea de forma indetectável e após dias ou semanas, o paciente volta a manifestar sintomas. O principal causador é o *P. falciparum*.

REINFECÇÃO: Os hipnozoítos hibernantes são liberados dos hepatócitos para a corrente sanguínea, resultando em nova parasitemia. É causada pela *P. vivax* ou *P. ovale*.

DIAGNÓSTICO

A **Gota Espessa** é o método utilizado no Brasil e considerado padrão-ouro pela OMS, essa técnica é baseada na visualização direta do parasita através da microscopia óptica. Já o **Esfregaço Delgado** possui baixa sensibilidade, porém é mais eficiente para diferenciação das espécies do *Plasmodium*. Além desses, os **testes rápidos para a detecção de componentes antigênicos de plasmódio** são utilizados como triagem, e podem ser utilizados também como confirmação diagnóstica em lugares onde é inviável a realização da gota espessa.

Diagnóstico Diferencial: Quadro semelhante a outras síndromes febris, como febre amarela, leptospirose, calazar, entre outras.



TRATAMENTO

Objetivo do tratamento:

- Interrupção do ciclo que ocorre dentro da hemácia;
- Erradicação das formas latentes no ciclo tecidual (hipnozoítos); e
- Interrupção da transmissão do parasito.

O esquema recomendado pelo Ministério de Saúde para **Malária não complicada por P. vivax, malarie e ovale**, são:

- Cloroquina em 3 dias e Primaquina em 7 dias.
- A primaquina é a responsável pela destruição dos hipnozoítos e não pode ser usada em gestantes.

Esquema para **Malária complicada por P. vivax**:

- Cloroquina intravenosa.

Esquema para **Malária não-complicada por P. falciparum**:

- Combinação fixa de Artesunato+Mefloquina em 3 dias associados a Primaquina em dose única para erradicação dos gametócitos; OU
- Combinação fixa de artemeter+ Lumefantrina em 3 dias associados a Primaquina em dose única;
- Para gestantes e crianças menores de 5 anos, deve-se usar quinina por 3 dias + clindamicina por 5 dias.

Esquema para **Malária grave pelo P. falciparum**:

- Artesunato intravenoso associado a clindamicina; OU
- Artemether intramuscular associado a clindamicina; OU
- Quinina + clindamicina intravenosas (este esquema pode ser usado em gestantes de 1º trimestre e crianças menores de 6 meses).

REFERÊNCIAS

1. **Curso de Infectologia – Jaleko Acadêmicos.** Disponível em: <<https://www.Jaleko.com.br>>. Acesso em: 30 jul. 2020.
2. **Malária.** Disponível em: <https://www2.ibb.unesp.br/departamentos/Educao/Trabalhos/obichoquemedeu/protozoario_malaria.htm>. Acesso em: 2 ago. 2020.



3. **Malaria: Epidemiology, prevention, and control - UpToDate.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/malaria-epidemiology-prevention-and-control?search=malaria&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3>. Acesso em: 1 ago. 2020.
4. GOMES, Andréia Patrícia et al. Malária grave por Plasmodium falciparum. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 23, n. 3, p. 358-369, 2010.
5. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 2010.
6. **Pathogenesis of malaria - UpToDate.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-malaria?search=malaria&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9>. Acesso em: 2 ago. 2020.
7. **Malaria: Clinical manifestations and diagnosis in nonpregnant adults and children - UpToDate.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/malaria-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-nonpregnant-adults-and-children?search=malaria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 2 ago. 2020.
8. NEVES, David P.; LINARDI, P. M.; VITOR, RWA. **Parasitologia humana**. 13ª. São Paulo: Atheneu, 2016.
9. PREVENTION, C.-C. FOR D. C. AND. **CDC - Malaria - About Malaria - Biology.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>>. Acesso em: 4 ago. 2020.

