

Alexandra Leonor Alves Esteves

Malária: Passado, Presente e (que) Futuro

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto-2012

Alexandra Leonor Alves Esteves

Malária: Passado, Presente e (que) Futuro

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto-2012

Alexandra Leonor Alves Esteves

Malária: Passado, Presente e (que) Futuro

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para a obtenção do grau de mestre em
Ciências Farmacêuticas

RESUMO

A malária é uma doença infecciosa transmitida através da picada de mosquitos que afeta humanos e outros animais e é causada por um parasita do género *Plasmodium*. Se não for tratada pode causar graves problemas, podendo ser fatal principalmente em crianças, grávidas e pessoas que vivam fora das zonas endémicas.

Apesar de ser considerada uma doença que afeta principalmente os trópicos, tem o potencial para infetar países onde já foi endémica no passado, sendo Portugal um exemplo. A verdade é que a erradicação da malária é um objetivo da Organização Mundial de Saúde há muitos anos mas, devido a fatores como o aparecimento de resistências aos medicamentos e inseticidas, ainda não foi alcançada. Isto, somado aos casos importados (devido a viagens a áreas endémicas) e a alterações climáticas, contribui para a possibilidade de alastramento da malária a mais zonas do globo.

Por tudo isto, torna-se importante dar a conhecer um pouco sobre a doença de forma a que se adotem as medidas corretas, tanto profiláticas como de tratamento. Ao longo deste trabalho é realizada uma introdução histórica da malária, incluindo a sua presença em Portugal. Serão referidos os aspetos relacionados com a biologia do parasita causador da doença e abordar-se-ão os fatores que contribuem para a sua transmissão, bem como as formas para a sua prevenção e tratamento. Os avanços obtidos no combate e tentativa da sua erradicação serão também expostos.

ABSTRACT

Malaria is an infectious disease transmitted by mosquito bites that affects humans and other animals and is caused by a parasite of the genus *Plasmodium*. If left untreated can cause serious problems and can be fatal especially in children, pregnant women and people living outside the endemic areas.

Although considered a disease that mainly affects the tropics, it has the potential to infect countries where it had already been endemic, such as Portugal. The fact is that malaria eradication is a goal of the World Health Organization for many years but, due to factors such as the emergence of resistance to drugs and insecticides, it has not yet been reached. This, added to the imported cases (due to travel to endemic areas) as well as climate changes, contributes to the possibility of malaria spreading to more regions of the globe.

For all these reasons it is important to understand the disease in order to adopt the right preventive measures and treatment. Throughout this work a historical introduction of malaria is carried out, including its presence in Portugal. The aspects related to the biology of the parasite that causes the disease will be mentioned and the factors that contribute to its transmission will be pointed out, as well as ways for its prevention and treatment. The progress achieved in fighting the disease will be also exposed.

À minha querida avó Palmira,

Obrigada por tudo...

Por todos os momentos que passamos juntas...

Por todo o carinho e paciência...

Por tudo o que aprendi contigo...

Por teres ajudado a colorir a minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Fátima Cerqueira pela sua simpatia, disponibilidade, paciência e partilha de conhecimentos que permitiram a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Leonor e Armando, que sempre acreditaram em mim, sempre me apoiaram incondicionalmente e aos quais devo tudo o que sou.

Ao meu irmão Tiago, um exemplo para mim, com quem aprendo sempre muito e me consegue fazer rir com uma velocidade espantosa.

À minha amiga Ema, a quem agradeço o apoio e amizade incansável ao longo destes árduos anos académicos.

Ao André, meu namorado, por me apoiar, incentivar e ajudar a levantar sempre que tropeço.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	1
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Introdução Histórica	3
2. A malária em Portugal – passado, presente e futuro	5
3. O combate à doença	8
4. O parasita	10
5. O vetor	10
6. Ciclo de vida	12
7. Transmissão da doença	14
8. Sintomatologia	14
9. Imunidade	16
10. Diagnóstico	18
11. Prevenção da doença	19
11.1. Controlo do vetor.....	19
11.2. Quimioprofilaxia no Homem.....	20
11.3. A consulta do viajante em Portugal.....	20
12. Tratamento farmacológico	21
12.1. Malária causada por <i>Plasmodium falciparum</i>	22
12.2. Malária causada por <i>Plasmodium vivax</i>	24
12.3. Malária causada por <i>Plasmodium malariae e Plasmodium ovale</i>	25
12.4. Malária causada por mais do que uma espécie de <i>Plasmodium</i>	25
13. O futuro dos medicamentos antimaláricos	25
14. Vacinação	26
III. CONCLUSÃO	30
IV. BIBLIOGRAFIA	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração elaborada por Laveran de diferentes fases de desenvolvimento do parasita observado em sangue fresco.....	4
Figura 2 – Mapa demonstrativo da diminuição das áreas afetadas desde meados do século XIX até 2010	9
Figura 3 – Ciclo de vida do parasita	12
Figura 4 – Esfregaço: esquizontes <i>P. vivax</i> , um imaturo (à esquerda) e um maduro (à direita).....	18
Figura 5 – Gota espessa: vários trofozoítos <i>P. falciparum</i> em forma de anel e um esquizonte maduro ao centro.....	18
Figura 6 – Alvos das vacinas	27
Figura 7 – Gráfico demonstrativo dos estudos que se encontram a decorrer e respetivas fases em que se encontram	28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Variação do tempo de desenvolvimento consoante a espécie	11
Tabela 2 – Duração dos diferentes ciclos consoante a espécie	14
Tabela 3 – Tratamento da malária não complicada provocada por <i>P. falciparum</i>	23
Tabela 4 – Tratamento de malária severa provocada por <i>P. falciparum</i>	24
Tabela 5 – Tratamento de malária causada por <i>P. vivax</i>	25

ABREVIATURAS

ACT – Terapias combinadas com base na artemisinina (*Artemisinin-based combination therapy*)

ADN – Ácido desoxirribonucleico

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DEET – N,N-dietilmetatoluamida

DGS – Direção Geral de Saúde

G-6-PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase (*Glucose-6-phosphate dehydrogenase*)

MSP-1 – *Merozoite surface protein-1*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

pLDH – *Plasmodium-associated lactate dehydrogenase*

pf-LDH – *P. falciparum specific parasite lactate dehydrogenase*

PfEMP-1 – *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein*

Pf-HRP2 – *Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2*

Nota: Em algumas abreviaturas foi mantida a notação anglo-saxónica por mais facilmente permitir a identificação das mesmas.

I – INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa causada por um protozoário unicelular, do género *Plasmodium*, que reparte o seu ciclo de vida entre mosquitos do género *Anopheles* e vertebrados. Apesar de existirem várias espécies deste parasita, apenas cinco foram reconhecidas como tendo capacidade de infetar o Homem. De entre essas espécies, *Plasmodium falciparum* é o mais mortal e encontra-se distribuído principalmente pelo Continente Africano. *P. vivax* é o menos perigoso mas no entanto encontra-se disseminado por várias zonas. Já *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi* são encontrados com menos frequência, sendo que o último se encontra circunscrito à Malásia. A malária é considerada a doença parasitária com maior impacto mundial, sendo um grande causador de doença em países tropicais e subtropicais, afetando principalmente crianças com menos de cinco anos e grávidas (Biggs e Brown, 2001; Cox-Singh et al, 2008; WHO, 2011a). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a cada 45 segundos morre uma criança com malária em África (OMS, 2011).

Apesar de ter vindo a ser estudada ao longo dos anos, é uma doença que ainda não se conseguiu erradicar causando ainda um elevado número de mortes por ano. Segundo o último relatório da OMS divulgado em dezembro 2011, estima-se que no ano de 2010 ocorreram aproximadamente 216 milhões de casos em todo o mundo, matando cerca de 655.000 pessoas. A OMS estima também que 81% dos casos assim como 91% das mortes terão ocorrido em África (WHO, 2011a).

Apesar de já ter sido erradicada em vários países, ainda continuam a ser relatados casos de malária, devida principalmente à infeção de viajantes a países onde esta doença continua a ser endémica. Este é o caso de Portugal, onde as ocorrências registadas se devem única e exclusivamente a casos importados (DGS, 2008; DGS, 2010; WHO, 2012).

No passado, a malária já foi um dos principais problemas de saúde pública no nosso país mas acabou por ser erradicada devido a medidas adotadas que visavam principalmente o controlo do vetor (Capinha, 2009; Gomes, 2010; Hill, 1937).

O vetor e o parasita causador da doença são altamente sensíveis às condições climáticas e por isso, com as alterações climáticas que se esperam no futuro, torna-se importante estar atento a um possível reaparecimento de malária em Portugal (Capinha, 2009; Gomes, 2010; McMichael et al, 2003).

Até hoje, o controlo da doença tem sido feito através de medidas profiláticas e através do tratamento das pessoas infetadas mas, devido ao surgimento contínuo de resistências aos medicamentos e inseticidas, torna-se necessário o desenvolvimento de mais medicamentos antimaláricos eficazes. O desenvolvimento de uma vacina eficaz também é visto como um trunfo para a erradicação da doença, mas até hoje ainda não está disponível. (WHO, 2010; WHO,2011a)

II – DESENVOLVIMENTO

1 – Introdução histórica

A malária é uma doença que acompanha o homem desde a antiguidade, tendo havido registos de prováveis infeções humanas de malária em documentos chineses que remontam a 2700 anos A.C. (Biggs e Brown, 2001; Carter e Mendis, 2002). Textos antigos provenientes do Egipto, da Índia e da Grécia fazem referência a sintomas como febres intermitentes e até febres epidémicas mortais (Carter e Mendis, 2002). A doença chegou a ser relacionada com a punição dos deuses e presença de maus espíritos presentes nos pântanos (CDC, 2010a). Hipócrates foi o primeiro a descartar as superstições e descreveu detalhadamente os sintomas da malária, distinguindo a febre malárica intermitente da febre contínua provocada por outras doenças infecciosas e mencionou as alterações no baço provocadas pela doença. Também relacionou a doença com a época do ano e os locais que os pacientes frequentavam e onde viviam (CDC, 2010a).

No século XVII missionários Jesuítas descobriram que tribos indígenas sul americanas usavam a casca de uma árvore, *Cinchona* spp, para o tratamento de febres. O princípio activo dessa árvore, a quinina, foi isolado em 1820 por Pelletier e Caventou, e manteve-se a droga de eleição para tratamento e prevenção da malária durante muito tempo (Biggs e Brown, 2001).

Em 1880 Charles Louis Alphonse Laveran, ao examinar sangue de um paciente que apresentava febre há 15 dias, verificou a existência de parasitas dentro dos eritrócitos (Figura 1).

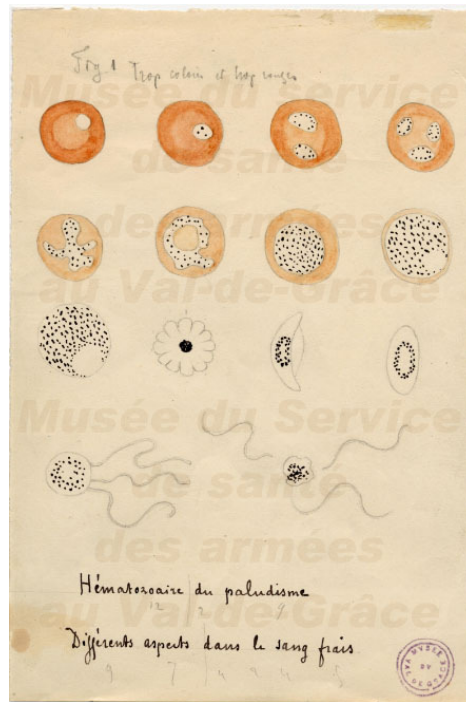


Figura 1 – Ilustração elaborada por Laveran de diferentes fases de desenvolvimento do parasita observado em sangue fresco (Fonte: www.cdc.gov)

Laveran acreditava que só havia uma espécie, *Oscillaria malariae* (CDC, 2010b). Esta descoberta foi, no início, alvo de algum ceticismo porque a comunidade científica acreditava que a malária era causada por uma bactéria, *Bacillus malariae* (Biggs e Brown, 2001). Pela sua descoberta foi-lhe atribuído o Prémio Nobel em 1907. Camillo Golgi estabeleceu, em 1886, que havia pelo menos duas formas de doença - uma terçã e outra quartã. Golgi observou que estas produziam diferentes quantidades de novos parasitas e que a febre coincidia com a rotura dos eritrócitos e libertação dos parasitas para a corrente sanguínea. (CDC, 2010b) Em 1890, Giovanni Grassi e Raimundo Filetti deram o nome *Plasmodium vivax* e *Plasmodium malariae* a duas espécies de parasitas identificadas. Em 1897, William H. Welch atribuiu o nome *Plasmodium falciparum* à espécie responsável pela malária terçã. No mesmo ano Ronald Ross demonstrou que os parasitas podiam ser transmitidos de pacientes infectados para mosquitos. Mais tarde mostrou que os mosquitos podiam transmitir parasitas da malária entre pássaros. Pela sua descoberta recebeu um Prémio Nobel em 1902. Entre 1898 e 1899, Giovanni Batista Grassi, Amico Bignami e Giuseppe Bastianelli descreveram o ciclo completo de desenvolvimento do parasita no Homem e no mosquito. Foi em 1922 que John William Watson Stephens descreveu a quarta espécie do parasita, *Plasmodium ovale* (CDC, 2010a).

A alternativa ao tratamento com quinina surgiu em 1934 quando Hans Andersag descobriu a cloroquina, mas esta só foi reconhecida como sendo eficaz e segura em 1946 (Biggs e Brown, 2001; CDC, 2010a). Paul Muller, em 1939, descobriu as propriedades inseticidas do Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), composto este que tinha sido sintetizado por um estudante de química (Othmer Zeidler) em 1874 para a sua tese (CDC, 2010a). Após a descoberta da cloroquina foram desenvolvidos o proguanil e a pirimetamina, tendo sido largamente usados mas a sua eficácia começou a diminuir durante os anos 50. Em 1960 começaram a ser observadas na Tailândia e Colômbia resistências à cloroquina por parte de *P. falciparum*, tendo-se gradualmente espalhado para a maior parte das zonas endémicas (Biggs e Brown, 2001).

Em 1965 foi documentada pela primeira vez uma infeção humana por *P. knowlesi* num homem que se encontrava a viajar pela Malásia (CDC, 2010a; Sabbatani et al., 2010). Este parasita teria já sido identificado em 1931 em macacos por Robert Knowles e Biraj Mohan Das Gupta (CDC, 2010^a; Singh et al., 2004). Até há relativamente pouco tempo pensava-se que a infeção provocada por este parasita em humanos era rara. No entanto, entre Novembro de 2004 até Março de 2005 foram relatadas 4 mortes na Malásia, tendo estes acontecimentos sido estudados por Cox-Singh et al (2008). Em 1982, Krotoski, descobriu as formas latentes, designadas hipnozoítos, responsáveis pelas recaídas observadas em pessoas infectadas com certas espécies de *Plasmodium* (Biggs e Brown, 2001).

2 – A malária em Portugal - passado, presente e futuro

Até à segunda metade do século XX, a malária ainda não era considerada uma doença que afetava principalmente os trópicos, tendo afetado também zonas como o sul dos Estados Unidos da América e a Europa, sobretudo os países do sul com particular incidência na Grécia e Itália.

Em Portugal, que na altura possuía colónias espalhadas pelo mundo, a malária não só estava presente nestas como também fazia parte das doenças sazonais na metrópole, chegando a atingir milhares de pessoas nas bacias hidrográficas do Sado, Tejo, Mondego, Guadiana e Douro até ao início da década de 60 do século XX (Saavedra, 2010). Segundo Hill (1937), destas cinco regiões malariológicas, os principais focos maláricos

de Portugal foram os vales do Sado, Tejo e Mondego. Os elevados números de casos correspondiam aos locais onde o arroz era a cultura principal. Os arrozais forneciam as condições ótimas para o desenvolvimento e proliferação dos mosquitos, tais como a irrigação permanente das culturas formando mantos de água (Hill, 1937). De Março a Setembro grupos de trabalhadores provenientes de outras zonas do país, denominados “Ranchos”, com o objetivo de fazer trabalho sazonal, deslocavam-se para os locais de cultura do arroz. Durante esses meses, os “Ranchos” alojavam-se nas proximidades das culturas em abrigos com condições precárias e onde facilmente eram picados, contraindo malária. No final da época de cultura regressavam aos locais de origem disseminando a doença para outras zonas do país (Ferreira, 2008).

Estudos levados a cabo por Francisco Cambournac permitiram a identificação das cinco regiões malariológicas acima referidas e, através do conhecimento da distribuição da malária pelo país, foi possível iniciar campanhas de controlo dos vetores transmissores (Sousa, 2008, *cit. in* Gomes, 2010). Para isso, em 1931, foi criada a Estação de combate ao sezonismo¹ em Benavente, na bacia hidrográfica do Tejo (Ferreira, 2008). Mais tarde surgiu, no estuário do rio Sado, um centro em Águas de Moura que levou à criação (em 1938) do Instituto de Malariologia. Este instituto implementou medidas intensivas com o objetivo de levar à erradicação da malária em Portugal, entre as quais se destacam a introdução de *Gambusia sp* (um peixe predador), o controlo da irrigação de campos de arroz e a utilização de DDT. Estas medidas, baseadas no controlo do vetor e associadas ao tratamento dos casos sintomáticos, levaram a uma marcada redução do número de casos (Capinha, 2009; Gomes, 2010).

Por forma a melhorar o combate da doença, surgiram em Portugal escolas para promover o ensino e investigação da medicina tropical, e para além disso, médicos portugueses efetuaram missões para estudar e combater a doença que afetava a população das colónias portuguesas em África e Ásia (Serra, 2003).

Em 1939 a malária passou a ser considerada uma doença de declaração obrigatória e em 1966 iniciou-se uma fase de vigilância voltada mais para a malária importada, sendo a guerra colonial e os militares deslocados para África o maior foco de preocupação (Havik, 2011). A doença foi considerada erradicada pela OMS em 1973, apesar de um ano mais tarde terem sido registados cerca de 900 casos importados devido ao fluxo

¹ A malária pode também ser denominada paludismo ou sezonismo.

aumentado de pessoas que voltavam das ex-colónias onde a malária era endémica (Gomes, 2010).

Nas décadas mais recentes o número de casos epidémicos tem sido nulo, sendo que o último foi registado em 1975 (Antunes, 1987, *cit. in* Capinha, 2009). Atualmente os casos de malária observados em Portugal correspondem a casos importados, como se encontra publicado pela OMS e pela Direção Geral de Saúde (DGS) (DGS, 2010; DGS, 2008; WHO, 2012).

Quanto ao futuro da doença em Portugal têm vindo a ser feitos estudos para analisar a possibilidade de futuras re-infeções endémicas em território português. Capinha (2009) efetuou um estudo que permitiu conhecer a representação espacial da adequabilidade de habitat a Portugal Continental de uma espécie de mosquitos que foi reconhecida como sendo o único vetor de malária no nosso país no período em que a doença era endémica – *Anopheles atroparvus*. Foram também estudadas as modificações futuras de acordo com as alterações climáticas. Apesar de atualmente serem conhecidas 5 espécies transmissoras de doença, a espécie em causa ainda hoje é uma das espécies de mosquito mais vulgar e abundante em Portugal. Segundo este estudo, existe uma elevada adequabilidade de habitat desta espécie para uma grande parte do território português, com especial relevância para as regiões do Alentejo e Algarve, norte e centro interior do país e ao longo dos rios Tejo e Sado. O litoral norte e centro possuem a menor adequabilidade à espécie. Outros estudos mostraram-se concordantes com os resultados obtidos (Ramos et al 1978; Pires et al 1982; Ribeiro et al 1999; Almeida et al 2008 *cit in* Capinha, 2009). O autor concluiu que a distribuição que se obteve com o estudo é semelhante à existente na altura da endemidade, não tendo sofrido alterações significativas apesar das subidas de temperatura registadas para o país. No entanto, Capinha (2009) afirma que as alterações climáticas poderão levar à inadequabilidade futura desta espécie em algumas áreas do continente europeu, principalmente na Península Ibérica. Apesar do abandono destas áreas poder ser interpretado como benéfico para a saúde pública, isto pode implicar a chegada de novas espécies vindas de outros locais motivados pelas alterações climáticas, surgindo novo risco para a transmissão de doenças (Capinha, 2009).

Em 2010 foi levado a cabo outro estudo para avaliar o risco potencial de transmissão da malária em Portugal (Gomes, 2010). O autor do estudo verificou que existe uma baixa probabilidade de reemergência de malária em Portugal Continental, que está relacionada

com a baixa capacidade vetorial apresentada pela espécie *Anopheles atroparvus* a estirpes tropicais e com uma reduzida presença de pessoas infetadas com a doença (por importação), potenciais infetantes para o mosquito. Verificou também que a grande maioria destas pessoas residia nas grandes áreas urbanas, havendo por isso uma baixa possibilidade de estas pessoas serem picadas por *A. atroparvus*, pois esta espécie adapta-se pouco a zonas urbanas.

Estes dois estudos sugerem então que não há perigo de infeção epidémica em Portugal através da principal espécie de mosquito existente mas alterações climáticas futuras poderão permitir o aparecimento de espécies transmissoras da doença em território português.

3 – O combate à doença

Após as descobertas feitas sobre o ciclo de transmissão do parasita foi possível concentrar esforços no combate à doença de forma a minimizar o impacto causado a nível mundial. Para isso, em 1955, a OMS lançou uma campanha mundial para a erradicação da malária, a qual começou por ter bons resultados em algumas zonas do globo, mas com o aparecimento de resistências aos medicamentos, de resistências aos inseticidas, crises económicas e a falta de colaboração das populações, acabou por ser abandonada (Biggs e Brown, 2001; CDC,2010a). Os projetos de erradicação levados a cabo entre 1955 e 1969 foram então substituídos por programas de controlo da doença, dando ênfase a medidas de prevenção, tais como o controlo do vetor, tendo-se vindo a registar um decréscimo no número de casos estimados e casos de morte por malária (WHO, 2011a). Segundo o relatório da OMS de 2011, o mapa relativo aos países afetados pela doença continua a diminuir (Figura 2), tendo nesse ano considerado a Arménia como país livre de malária.

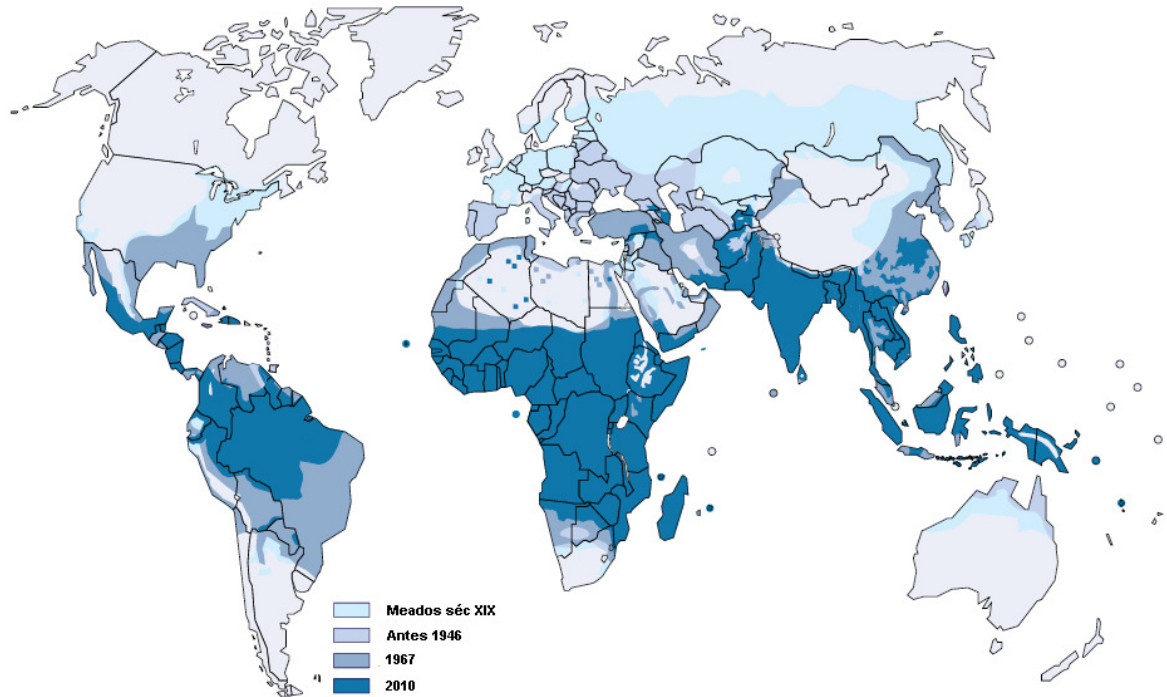


Figura 2 – Mapa demonstrativo da diminuição das áreas afetadas desde meados do século XIX até 2010
(Fonte: Adaptação de OMS, 2011b)

Apesar destes sinais positivos, existem sinais alarmantes que podem vir a prejudicar a luta contra a doença. Segundo a OMS (WHO, 2011a), os fundos internacionais para controlo da malária têm vindo a aumentar até 2011, no entanto, estão mesmo assim muito aquém dos fundos necessários para o combate até 2015. Para além disto, as previsões sugerem que o valor dos fundos se irá manter nos valores atingidos em 2011 ou irá diminuir (até 2015) a não ser que se arranjem novas fontes de financiamento. Esta entidade afirma ainda que a resistência a inseticidas está a aumentar rapidamente e para isso está a desenvolver um plano global para controlar a resistência a inseticidas que irá ser lançado ainda este ano (WHO,2011a). Para além destes dois problemas, a resistência aos medicamentos anti-maláricos tem-se vindo a alastrar.

O aquecimento global também tem vindo a ser objeto de estudo sendo sugerido que tem o potencial de expandir as áreas susceptíveis ao mosquito portador pondo mais pessoas em risco (Biggs e Brown, 2001; McMichael et al, 1998). O aquecimento global poderá ter como resultado o aparecimento de malária em áreas onde não existe, assim como o aparecimento em áreas de grande altitude que normalmente estão protegidas pelas baixas temperaturas (Webber, 2004).

4 – O parasita

A malária é uma doença que é transmitida por várias espécies de protozoários intracelulares do género *Plasmodium*, podendo afetar vários mamíferos e pássaros (Balakrishnan e Gillespie, 2001). No caso do Homem apenas cinco espécies foram identificadas como sendo infecciosas: *P. falciparum*; *P. ovale*; *P. vivax*; *P. malariae* e *P. knowlesi* (Biggs e Brown, 2001; Cox-Singh et al, 2008; WHO, 2011a).

Este parasita tem um ciclo de vida heteroxeno sendo por isso necessários dois hospedeiros para o completar. Um deles, o mosquito fêmea do género *Anopheles*, é o hospedeiro definitivo onde se dá reprodução sexuada (esporogonia). Este é simultaneamente o vetor da doença. O outro, o homem ou outro vertebrado, é o hospedeiro intermediário, no qual ocorre reprodução assexuada (esquizogonia) (Sousa e Ferreira, 2002).

5 – O vetor

Todos os parasitas do género *Plasmodium* são transmitidos pela picada de mosquitos fêmea do género *Anopheles* mas existem espécies mais eficazes que outras na transmissão de doença. Essa eficácia depende de vários fatores como a fonte de alimento preferida (humana ou outra), se vive dentro ou fora das casas, a altura em que se alimenta, o tempo de vida do mosquito. Para que o mosquito se torne infeccioso tem de viver tempo suficiente para que o parasita complete a parte do ciclo que se desenvolve nele. Por isso, os mosquitos que vivem mais tempo são melhores vetores. (Webber, 2004)

Para além destes fatores, as condições ambientais assumem uma grande importância na transmissão da doença, como é o caso da temperatura. Apesar de uma elevada resistência a temperaturas elevadas, o comportamento do mosquito é muito sensível a este fator podendo afetar aspetos como a duração do período de hibernação e o estímulo à alimentação. Para além de afetar o comportamento do mosquito, a temperatura também condiciona o desenvolvimento do parasita no interior do mosquito (Capinha, 2009; Webber, 2004). Com o aumento da temperatura, o período de incubação do parasita diminui tornando-se infeccioso mais rapidamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Variação do tempo de desenvolvimento consoante a espécie (Fonte: Adaptação de Webber, 2004)

Espécie	Tempo de desenvolvimento (dias) a	Tempo de desenvolvimento (dias) a	Tempo de desenvolvimento (dias) a
	30°C	24°C	20°C
<i>P. vivax</i>	7	9	16
<i>P. falciparum</i>	9	11	20
<i>P. malariae</i>	15	21	30

Portanto, a temperaturas mais baixas o parasita demora mais tempo a tornar-se infeccioso, o que pode impedir para a transmissão já que o tempo de vida do mosquito pode não permitir o desenvolvimento completo do parasita. Como exemplo, a uma temperatura ambiente de 19°C, *P. falciparum* demora 30 dias para se desenvolver, facto este que é impeditivo para a transmissão pois o mosquito tem um tempo médio de vida inferior. Já *P. vivax*, a essa temperatura, consegue completar o seu desenvolvimento em menos de 20 dias. Isto significa que, em climas mais temperados, a malária só se vai transmitir em curtos períodos de tempo, quando a temperatura assim o permitir. (Webber, 2004)

A altitude também é um fator que influencia a distribuição já que em altitudes elevadas a temperatura é mais baixa, limitando a transmissão da doença.

A água é também um aspeto essencial para o desenvolvimento do mosquito. Três das quatro fases do ciclo de vida do mosquito são exclusivamente aquáticas e têm lugar geralmente em águas paradas (Gomes, 2010). Portanto, a chuva aumenta os locais de reprodução dos mosquitos mas no entanto se a precipitação for muito elevada, esses locais são destruídos resultando numa diminuição do número de mosquitos (Webber, 2004; Capinha, 2009; Gomes, 2010).

O vento também condiciona a transmissão da malária. Em noites ventosas as picadas de insetos diminuem consideravelmente devido à dificuldade de voo do mosquito nestas condições (Webber, 2004).

6 – Ciclo de vida

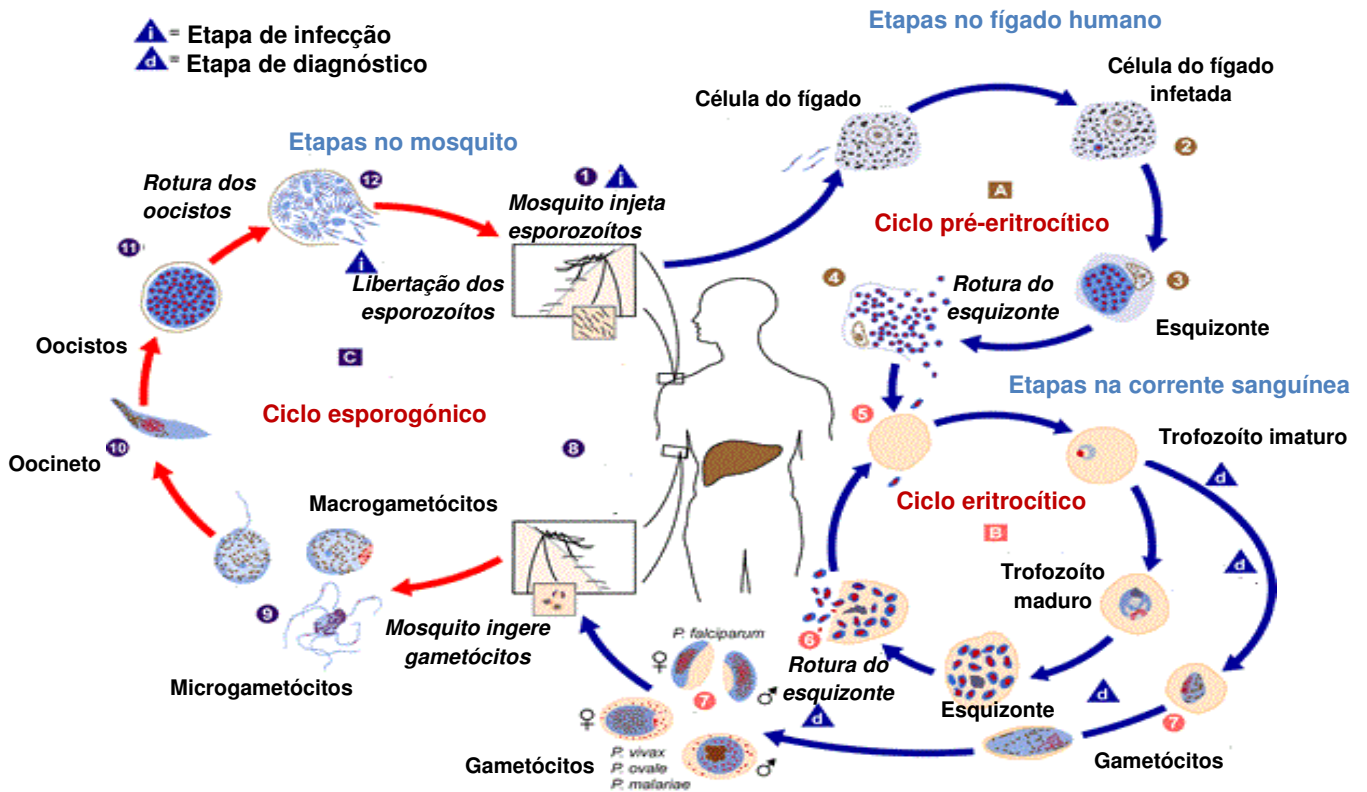


Figura 3 – Ciclo de vida do parasita (Fonte: Adaptação de www.cdc.gov)

A primeira etapa do ciclo de vida corresponde à fase pré-eritrocítica a qual inicia quando o mosquito pica o homem para se alimentar e simultaneamente inocula esporozoítos na corrente sanguínea (Figura 3). Estes circulam no sangue durante aproximadamente uma hora culminando com a invasão dos hepatócitos. Os parasitas permanecem no fígado a desenvolver-se nos 7-10 dias seguintes (Biggs e Brown, 2001). Durante este período, os esporozoítos passam a esquizonte e, por esquizogonia, originam milhares de merozoítos no seu interior. Quando os esquizonte estão maduros rebentam e libertam para a corrente sanguínea milhares de merozoítos. Nas espécies *P. ovale* e *P. vivax* alguns parasitas podem tornar-se dormentes no fígado, hipnozoítos, e só mais tarde serem libertados dando origem a recaídas.

Após a libertação dos merozoítos para a corrente sanguínea, parte destes são fagocitados enquanto que outra porção consegue invadir os eritrócitos dando início à fase eritrocítica. Para infetar os eritrócitos, os merozoítos aderem a estas células através de uma variedade de recetores e diferentes espécies infetam diferentes populações de eritrócitos. *P. vivax* e *P. ovale* exibem preferência por reticulócitos. Como esta população é só de aproximadamente 1%, o grau de parasitemia nestas espécies é baixo. *P. malariae* tem

preferência por células envelhecidas o que também limita o grau de parasitemia. Já em relação a *P. falciparum*, o grau de parasitemia é elevado pois invade células de todas as idades (Webber, 2004).

Após invasão dos eritrócitos, os merozoítos diferenciam-se em trofozoítos, esquizontes e mais uma vez, por esquizogonia, formam merozoítos. No interior dos eritrócitos, o parasita altera a célula, tanto internamente como externamente, fazendo as modificações necessárias para a sua sobrevivência e proliferação. O parasita converte hemoglobina em globina e hematina. Este último modifica-se dando origem ao pigmento malárico ou hemozoína (Sousa e Ferreira, 2002). A globina é quebrada por enzimas proteolíticas e digerida. Também são consumidos oxigênio, dextrose, lactose e proteínas eritrocíticas (Heyneman, 2007).

Quando o esquizonte rebenta, lisa o eritrócito e são libertados merozoítos novamente para a corrente sanguínea, ocorrendo a infecção de novos eritrócitos. A duração deste ciclo de infecção de eritrócitos varia consoante a espécie de parasita que causa a infecção, verificando-se para *P. knowlesi* uma duração de 24 horas (White, 2008), para *P. ovale*, *P. vivax* e *P. falciparum* uma duração de 48 horas e para *P. malariae* de 72 horas (Balakrishnan, 2001).

Após algum tempo de infecção uma subpopulação de parasitas diferencia-se em gametócitos iniciando-se assim o ciclo sexual ainda no vertebrado, no entanto estes não têm capacidade de se desenvolver nos eritrócitos (Sousa e Ferreira, 2002). Para que o ciclo se complete, os gametócitos têm de ser ingeridos pelo mosquito *Anopheles* quando este se alimenta de sangue. Já no mosquito dá-se a fusão dos gametócitos masculinos e femininos produzindo o zigoto que por sua vez evolui para oocineto tornando-se móvel e podendo assim penetrar a parede do estômago. Aqui, enquistando dando origem ao oocisto. Por esporogonia formam-se esporozoítos no seu interior. Após maturação o oocisto rompe e os esporozoítos migram para as glândulas salivares do mosquito. Quando este pica o humano o ciclo fica completo (Sousa e Ferreira, 2002). Na tabela 2 encontram-se resumidas as durações do ciclo sexuado, da fase pré-eritrocítica e do ciclo eritrocítico para *P. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum* e *P. ovale*.

Tabela 2 – Duração dos diferentes ciclos consoante a espécie (Fonte: Adaptação de Heyneman, 2007)

Espécie	Ciclo sexuado (mosquito)	Ciclo pré- eritrocítico (Homem)	Ciclo eritrocítico (Homem)
<i>P. vivax</i>	8-9 dias	8 dias	48 horas
<i>P. malariae</i>	15-20 dias	15-16 dias	72 horas
<i>P. falciparum</i>	9-10 dias	5-7 dias	48 horas
<i>P. ovale</i>	14 dias	9 dias	48 horas

É importante realçar que para além da característica que confere a *P. falciparum* o elevado grau de parasitémia já mencionado (a capacidade de invasão de células de todas as idades), as formas maduras do parasita alteram a superfície dos eritrócitos infetados permitindo que se dê um fenómeno de sequestro dos eritrócitos parasitados nos capilares do cérebro, pulmões, coração, medula, rins, fígado e outros órgãos. Os eritrócitos parasitados, com estas alterações, ficam com a capacidade de aderirem ao endotélio vascular e a eritrócitos não parasitados, tornando o fluxo de sangue mais lento e o baixo nível de oxigénio proporciona um ambiente favorável para o desenvolvimento do parasita. Para além disso este sequestro permite que os parasitas evitem a passagem pelo baço e possível eliminação. (Biggs e Brown, 2001)

7 – Transmissão da doença

A transmissão pode ocorrer por inoculação de esporozoítos por picada de mosquito, transfusão de sangue infetado pelo parasita, utilização de seringas que foram contaminadas por pessoas infetadas e ainda por transmissão congénita de mãe para filho (Biggs e Brown, 2001).

8 – Sintomatologia

Os sinais clínicos iniciam-se com o chamado acesso malárico. O paciente começa por sentir tremores de frio seguidos de uma rápida subida da temperatura do corpo. Esta subida é muitas vezes acompanhada por náuseas, vómitos, dores de cabeça e muscula-

res. Estes sintomas estão relacionados com a rotura dos eritrócitos e libertação dos merozoítos para a circulação sanguínea (Biggs e Brown, 2001; Heyneman, 2007). Quando a temperatura baixa verifica-se uma intensa sudorese que se pode prolongar por vários minutos ou horas. Este ciclo de sintomas (frio-febre-sudorese) repete-se em diferentes intervalos de tempo de acordo com a espécie infetante. Em *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale* verifica-se de três em três dias enquanto que para *P. malariae* de quatro em quatro. Para a espécie menos comum, *P. knowlesi*, verifica-se de 24 em 24 horas, tendo assim a potencialidade de ser muito patogénico porque em poucos dias há mais parasitas no sangue do que nas outras espécies conhecidas (White, 2008). Estes sintomas inicialmente podem ocorrer em períodos irregulares sendo difíceis de distinguir de outras infeções (Biggs e Brown, 2001).

Se a doença não for tratada, podem surgir complicações como o desenvolvimento de anemia devida à elevada destruição de eritrócitos pelo parasita. Outra complicação que pode existir é a chamada malária cerebral causada unicamente por *P. falciparum*. É devida ao fenómeno já abordado em que os eritrócitos são sequestrados, ficando aderidos à microvasculatura cerebral, dificultando ou impedindo o fluxo sanguíneo normal seguindo-se a congestão, o edema, a anóxia, a necrose local e por último a morte. Na infeção por esta espécie também pode ocorrer falência renal, problemas respiratórios, disfunções do miocárdio e arritmias devidos ao mesmo fenómeno verificado na malária cerebral, porém não é comum. (Biggs e Brown, 2001)

À medida que a infeção progride verifica-se também um aumento do baço (esplenomegalia) devido presumivelmente à função de remoção dos eritrócitos parasitados da corrente sanguínea. Numa menor extensão verifica-se hepatomegalia sendo raro a ocorrência de falência hepática. (Biggs e Brown, 2001; Heyneman, 2007)

Os sintomas de infeção por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* são normalmente indistinguíveis dos de *P. falciparum*, mas neste último os pacientes podem evoluir rapidamente para malária mais severa se não for diagnosticado atempadamente e não se efetuar um correto tratamento farmacológico. As outras espécies apesar de produzirem uma infeção mais suave têm a capacidade de permanecerem latentes e provocarem uma recaída anos mais tarde. As recaídas de *P. vivax* e *P. ovale* podem ocorrer dois a cinco anos após exposição mas normalmente ocorrem nos primeiros seis meses. Na infeção por *P. malariae* foram descritas recaídas 40 anos após a primo-infeção. (Biggs e Brown, 2001)

9 – Imunidade

Ao longo dos anos verificou-se que as infeções repetidas deste parasita induziam um crescente grau de imunidade que conferia alguma proteção contra a malária. Já na época do Império Colonial Português havia a percepção que o povo português era mais susceptível à malária que o povo local que estava exposto ao parasita desde a nascença (Havik, 2011). Esta proteção adquirida permitia o controlo da doença, reduzindo a severidade das infeções.

O desenvolvimento da imunidade ativa varia de indivíduo para indivíduo, mas a grande maioria dos adultos numa área endémica desenvolvem imunidade que os protege durante a vida no caso de se manterem em contínua exposição ao parasita. Isto é, numa área endémica, a população pode encontrar-se continuamente infetada com *Plasmodium* mas a maioria dos adultos não apresentam qualquer sintoma. Já para uma pessoa que não é da área, essa infeção pode apresentar sintomas, podendo ser fatal (Biggs e Brown, 2001; Doolan et al, 2009).

No entanto, sabe-se que durante a gravidez a imunidade encontra-se reduzida podendo a grávida vir a sofrer de malária severa, mesmo tendo vivido numa área endémica (Webber, 2004; Garbis et al., 2007). Quando a criança nasce, nos primeiros meses de vida está protegida contra a doença como resultado de imunidade adquirida através da mãe. Com o tempo perde essa imunidade passiva ficando mais susceptível à infeção. Devido a esta imunidade reduzida, as crianças tornam-se no principal grupo etário mais gravemente afetado pela doença. Só com repetido contacto com o parasita é que desenvolve a imunidade ativa. Trata-se então de uma imunidade de desenvolvimento lento e que rapidamente desaparece se não se houver uma exposição contínua (Biggs e Brown, 2001; Doolan et al, 2009).

Existem também vários defeitos genéticos que contribuem para uma resistência inata à malária como é o caso da deficiência de Glicose-6-fosfato (G-6-PD), que está associada a aproximadamente uma redução de 50% no risco de malária severa (Ruwende et al, *cit in* Biggs e Brown 2001).

Ao longo dos anos, vários estudos têm sido feitos para se compreender melhor a interação entre o sistema imunitário e o parasita, na esperança de se conseguir desenvolver uma vacina eficaz contra a malária.

Entre vários componentes do sistema imunitário, sabe-se que as células dendríticas têm um papel importante na modulação de respostas imunitárias pois são células apresentadoras de antígenos que estimulam os linfócitos T e que, através da libertação de citocinas, promovem a produção de anticorpos. Tanto os linfócitos T como os anticorpos têm mostrado contribuir para a imunidade durante a fase eritrocitária da infecção por malária. Foi realizado um estudo que demonstrou que eritrócitos isolados de animais infetados com *Plasmodium* eram detetados por células dendríticas, e estas estimulavam a produção de citocinas e anticorpos. (Pouniotis et al, 2004)

Outras células que também têm demonstrado ter um papel importante na imunidade são as células *Natural Killer*, tendo mostrado que, *in vitro*, têm a capacidade de lisar eritrócitos infetados com *Plasmodium falciparum* (Perlmann e Troye-Blauberger, 2002).

Em relação aos alvos do sistema imune, vários estudos têm vindo a ser efetuados envolvendo uma proteína de superfície dos merozoítos, designada MSP-1 (*Merozoite surface protein-1*). Esta proteína é a mais abundante na superfície dos merozoítos de *P. falciparum* e é sintetizada e expressa na superfície do merozoíto no interior do eritrócito infetado. Antes da lise do eritrócito a MSP-1 é fragmentada em quatro partes: MSP-1₈₃; MSP-1₃₀; MSP-1₃₈; MSP-1₄₂. Antes de invadir outro eritrócito, a MSP-1₄₂ é fragmentada novamente dando origem a MSP-1₁₉ e MSP-1₃₃. Um estudo determinou que, *in vitro*, anticorpos específicos para MSP-1₁₉ bloqueiam a invasão dos eritrócitos pelos merozoítos e o desenvolvimento no seu interior (Holder, 2009, cit in Waisberg et al, 2012). Outro estudo forneceu evidências que a MSP-1₃₃ tem a capacidade de se ligar a uma proteína humana envolvida em processos inflamatórios (libertadas pelas células danificadas sobre condições de stress), a S100P, bloqueando a sua atividade anti-inflamatória. É sugerido que este mecanismo beneficia tanto o parasita como o hospedeiro porque apesar de a inflamação ser necessária para a resposta imune, a hiper-inflamação é prejudicial para o hospedeiro (Waisberg et al, 2012).

Outro alvo que também tem sido estudado é uma proteína que é expressa na superfície dos eritrócitos infetados, *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein* (PfEMP-1). Esta proteína permite que os eritrócitos infetados se liguem a células endo-

teliais, impedindo a passagem pelo baço. Assim, os anticorpos específicos da PfEMP-1 podem proteger da doença inibindo o fenómeno de sequestro (já abordado no capítulo do ciclo de vida do parasita) e facilitando a destruição de eritrócitos infetados pelo baço (Dodoo et al, 2001).

10 – Diagnóstico

O sucesso no tratamento da malária depende de um diagnóstico célere e correto e da aplicação da terapia antimalárica mais apropriada no tempo mais breve possível. Primeiramente é feito um diagnóstico clínico o qual se baseia na história do doente assim como é efetuado um exame clínico para avaliar os sintomas. Segundo a OMS (WHO, 2011a) é recomendada a confirmação do diagnóstico clínico por confirmação da presença do parasita no sangue através da microscopia ou alternativamente por testes rápidos de diagnóstico antes de se efetuar qualquer tratamento medicamentoso. Segundo esta entidade, o tratamento somente baseado na suspeita através do diagnóstico clínico só deve ser considerado quando a pesquisa de parasitas no sangue não for possível (WHO, 2011a).

A pesquisa poderá ser feita através de microscopia fazendo a análise direta de sangue recorrendo ao método do esfregaço (Figura 4) e/ou da gota espessa (Figura 5), usando como coloração Giemsa ou Wright (The Merck Manual). O esfregaço permite diferenciar as espécies e quantificar a percentagem de eritrócitos infetados enquanto que o método da gota espessa permite a concentração dos parasitas tornando-se muito útil em casos em que o número de parasitas a circular no sangue seja pequeno (Balakrishnan, 2001).

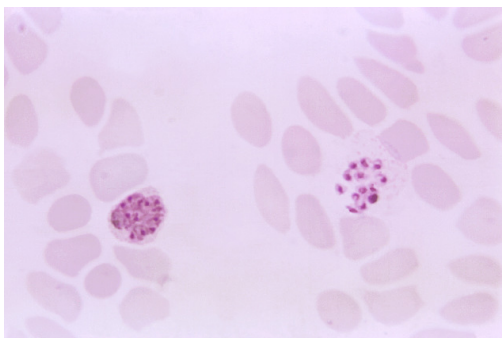


Figura 4 - Esfregaço: esquizontes *P. vivax*, um imaturo (à esquerda) e um maduro (à direita) (Fonte: <http://phil.cdc.gov>)

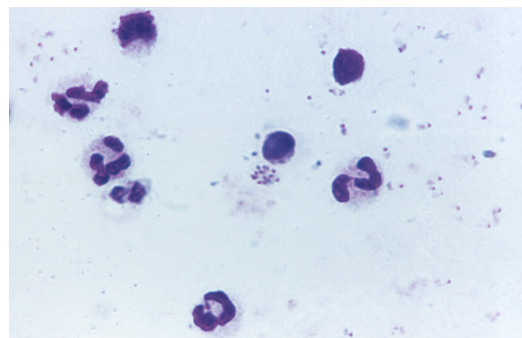


Figura 5 - Gota espessa: vários trofozoítos *P. falciparum* em forma de anel e um esquizonte maduro ao centro (Fonte: <http://phil.cdc.gov>)

Para além da pesquisa microscópica podem ser usados testes rápidos de diagnóstico que permitem a deteção no sangue de antígenos específicos produzidos pelos parasitas. No mercado existem testes que são exclusivos para *P. falciparum* como é o caso de Paracheck-Pf®. Estes testes detetam no sangue uma proteína presente exclusivamente na espécie *P. falciparum*, Pf-HRP₂ (*Histidine-rich protein 2*), através de anticorpos monoclonais. Para além destes, existem testes que discriminam *P. falciparum* de outras espécies, como é o caso de OptiMal®. Estes detetam, através de imunocromatografia, uma enzima intracelular produzida pelo género *Plasmodium*, pLDH (*Plasmodium-associated lactate dehydrogenase*) e outra específica de *P. falciparum*, pf-LDH (*P. falciparum specific parasite lactate dehydrogenase*) presentes no sangue. Este teste permite distinguir infeção por *P. falciparum* e por espécies não-*P. falciparum*. (Moody, 2002)

Além dos testes rápidos de deteção de antígenos é possível fazer a deteção de ácido desoxirribonucleico (ADN) do parasita em amostras de sangue através do método PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Este método é muito útil para situações de baixa parasitemia no sangue que não é detetável através do microscópio ou dos testes rápidos mas no entanto, por ser um equipamento muito caro e ser mais moroso que os outros, o seu uso é muito restrito. (Ministério da Saúde Brasileiro)

Os parasitas são encontrados em maior quantidade no sangue quando o paciente está febril. Os esporozoítos e merozoítos são difíceis de encontrar porque se encontram pouco tempo no sangue.

11 – Prevenção da doença

11.1 – Controlo do vetor

As campanhas da OMS para combater a doença a nível mundial apostam muito na prevenção. Para além de fazer a divulgação das medidas que ajudam a prevenir a doença, reúne esforços para fazer o controlo do vetor distribuindo redes impregnadas com inseticidas, pulverizando as paredes das casas com inseticidas (como é o caso do DDT, de piretroides e organofosfatos) e em alguns casos fazendo o controlo larvar. O controlo larvar só pode ser feito quando os locais de reprodução dos mosquitos são reduzidos e facilmente identificados (WHO, 2011a). Para a pulverização das casas, a OMS recomenda um sistema rotativo com diferentes classes de inseticidas para zonas onde é feito

com frequência. Esta medida é importante porque os mosquitos repousam nas paredes após se terem alimentado. Quanto ao uso das redes no leito revela ser uma medida de combate indispensável porque o mosquito normalmente alimenta-se ao amanhecer e ao anoitecer (WHO, 2011a).

A prevenção da doença também pode ser feita através do uso de repelentes, tendo em atenção que os mais eficazes são os que contêm 30% de N,N-dietilmetatoluamida (DEET). Também contribuem para o sucesso da prevenção o uso de roupas protetoras, a climatização do ambiente e o uso de quimioprofiláticos (WHO, 2011a).

11.2 – Quimioprofilaxia no Homem

Nenhum medicamento profilático é 100% eficaz, portanto devem ser combinados com medidas pessoais protetoras como o uso de repelente de insetos, roupa que diminua a exposição da pele ao mosquito, dormir em locais protegidos.

A profilaxia medicamentosa da doença implica o uso de drogas previamente à infeção ou antes que se manifestem os sintomas clínicos. Os medicamentos disponíveis para a profilaxia são (CDC, 2011):

- Atovaquona + Proguanil (esquizonticidas hemáticos)
- Cloroquina (esquizonticida hemático)
- Doxiciclina (esquizonticida hemático)
- Mefloquina (esquizonticida hemático)
- Primaquina (esquizonticida tecidual)

Estes medicamentos têm de começar a ser tomados com antecedência, assim como têm de continuar a ser tomados durante algum tempo após o regresso da zona endémica.

11.3 – A consulta do viajante em Portugal

Em Portugal existem consultas do viajante, efetuadas por médicos especialistas em doenças infecciosas e em medicina tropical, onde é possível obter informações sobre as medidas preventivas a adotar antes, durante e depois da viagem, incluindo a profilaxia medicamentosa, e que permitem receber assistência médica após o regresso (Ministério

da Saúde). Para esta doença o Ministério da Saúde recomenda, para além da medicação profilática, a adoção de medidas de proteção individuais, como o uso de repelentes principalmente durante as alturas de maior atividade do mosquito (entre o pôr e o nascer do sol) repondo-o com frequência e à base de DEET, e uso de roupas claras que cubram a maior superfície corporal possível. Adicionalmente devem ser tomadas medidas de proteção ambiental como à noite permanecer em locais com ar condicionado e redes protetoras nas janelas e portas. Sugere também a pulverização de inseticida no exterior de portas e janelas, e no caso de não existir ar condicionado, as camas deverão ter redes mosquiteiras, podendo estas ser impregnadas com repelente de insetos (permetrina). (Portal da Saúde)

12 – Tratamento farmacológico

Com a ausência de uma vacina, a quimioterapia continua a ser uma das armas usadas para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à malária.

As drogas antimaláricas atuam ao nível das diferentes formas parasitárias ao longo do ciclo de vida podendo ser classificadas da seguinte forma (Teixeira, 2001):

- **Esquizonticidas tecidulares**- atuam sobre os parasitas na fase pré-eritrocítica impedindo a fase eritrocítica, onde se dão as manifestações clínicas da doença. Pode também impedir as recaídas, como é o caso da primaquina;
- **Esquizonticidas hemáticos**- atuam nas formas assexuadas do ciclo eritrocítico, tendo como consequência o desaparecimento dos sintomas com o tratamento. No entanto não previne as recaídas. São exemplos a quinina, cloroquina, mefloquina, amodiaquina, doxiciclina, clindamicina e os derivados da artemisinina;
- **Gametocitocida**- atuam sobre os macro e microgametócitos presentes no sangue destruindo-os e impedindo a evolução no vetor. Não apresentam qualquer benefício para o paciente mas impede a transmissão para outra pessoa; A primaquina também possui este efeito gametocitocida para além de ser esquizonticida tecidular;
- **Esporonticida**- atuam sobre os gâmetas, impedindo a esporogonia no mosquito.

Durante anos a cloroquina foi a droga de eleição e até terem surgido resistências de *P. falciparum* era utilizada para o tratamento das quatro espécies de *Plasmodium* identificadas na altura. Após a cloroquina surgiram outras drogas mas atualmente já foram documentadas resistências de *P. falciparum* a todos os antimaláricos usados correntemente. Foram também observadas resistências de *P. vivax* à cloroquina e à sulfadoxina-pirimetamina em várias áreas. Quanto a *P. malariae* e a *P. ovale* existem poucos registos de resistências (WHO, 2010).

Em resposta ao alastramento das resistências de *P. falciparum* às monoterapias com antimaláricos, a OMS começou a recomendar terapias de associação, sendo que atualmente as terapias combinadas com base na artemisinina (ACT) são as escolhas de primeira linha no tratamento. Estas combinações consistem na associação de dois medicamentos com mecanismos de ação diferentes. Pensa-se que por atuarem de maneiras distintas é improvável que crie resistência aos dois medicamentos. Outra vantagem destas associações é o facto de a artemisinina reduzir rapidamente o número de parasitas no sangue, proporcionando uma cura mais rápida. Apesar desta recomendação, já começaram a surgir resistências do *P. falciparum* à artemisinina (White, 2010; Dondorp et al., 2009).

A artemisinina é uma droga cara, o que dificulta o seu acesso nas regiões que mais sofrem com a doença e muitas vezes as pessoas optam por comprar medicamentos mais baratos como a cloroquina, que é praticamente ineficaz contra *P. falciparum* prejudicando o tratamento. Entretanto, este ano foi descoberta uma forma de sintetizar artemisinina que reduz substancialmente o preço (Mundy, 2012).

De acordo com a OMS (WHO, 2010) o tratamento da malária para as diferentes situações deve seguir as orientações descritas nas páginas seguintes.

12.1 – Malária causada por *P. falciparum*

Na malária causada por esta espécie o tratamento é feito de acordo com a gravidade da doença: malária não complicada (tabela 3) e malária severa (tabela 4) (WHO, 2010).

Tabela 3 – Tratamento da malária não complicada provocada por *P. falciparum*

Malária não complicada causada por <i>P. falciparum</i>	
1ª linha	<ul style="list-style-type: none"> • 3 dias com uma das seguintes terapias combinadas com base na artemisinina (ACT): <ol style="list-style-type: none"> 1. Arteméter + lumefantrina 2. Artesunato + amodiaquina 3. Artesunato + mefloquina 4. Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina 5. Dihidroartemisina + piperaquina <p>A escolha deve ser baseada na eficácia da associação no país onde vai ser utilizado.</p>
2ª linha	<ul style="list-style-type: none"> • ACT alternativo que seja eficaz nessa região • Artesunato + Tetraciclina/Clindamicina/Doxiciclina* • Quinina + Tetraciclina/Clindamicina/Doxiciclina* <p>* tratamento durante 7 dias.</p>
Gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • 1º trimestre : <ol style="list-style-type: none"> 1. Quinina + Clindamicina** 2. Artesunato + Clindamicina** • 2º e 3º trimestre: <ol style="list-style-type: none"> 1. ACT eficaz nessa região 2. Artesunato + Clindamicina** 3. Quinina + Clindamicina** <p>** Tratamento durante 7 dias.</p>
Crianças	<ul style="list-style-type: none"> • ACT eficaz nessa região
Viajantes que voltam para países não endêmicos	<ul style="list-style-type: none"> • Atovaquona + Proguanil • Arteméter + Lumefantrina • Quinina + Doxiciclina/ Clindamicina • Dihidroartemisina + Piperaquina

ACT – Terapia combinada com base na artemisinina.

Para o tratamento no 1º trimestre de gravidez, as ACT só são recomendadas quando é o único tratamento disponível ou o tratamento de Quinina associado à Clindamicina falha ou ainda quando não se tem a certeza que a pessoa vai cumprir o tratamento.

Tabela 4 – Tratamento de malária severa provocada por *P. falciparum*

Malária severa causada por <i>P. falciparum</i>
<p>Deve ser feito após confirmação do diagnóstico.</p> <p>1º → Deve ser iniciado imediatamente tratamento parenteral pelo menos 24 horas com (por ordem de preferência):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artesunato IV ou IM • Arteméter • Quinina • Outro qualquer antimalárico que esteja disponível. <p>2º → Depois continuar tratamento oral com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACT • Artesunato + Clindamicina/Doxiciclina • Quinina + Clindamicina/Doxiciclina <p>Se não for possível fazer o tratamento completo devido a falta de meios para administração parenteral, o paciente é enviado para local onde possa ser feito e até lá fazer tratamento com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artesunato rectal • Quinina IM • Artesunato IM • Arteméter IM

IV – Intravenoso; IM – Intramuscular; ACT - Terapia combinada com base na artemisinina.

12.2 – Malária causada por *P. vivax*

O tratamento da doença causada por *P. vivax* é feito tendo em conta a resistência à clo- roquina na área onde se vai fazer o tratamento (WHO, 2010).

Tabela 5 – Tratamento de malária causada por *P. vivax*

Malária causada por <i>P. vivax</i>	
Existe resistência à cloroquina	<ul style="list-style-type: none"> • ACT <p>O artesunato + sulfadoxina-pirimetamina não é recomendado porque não é eficaz contra <i>P. vivax</i> em muitos locais.</p>
Não existe resistência à cloroquina	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroquina

ACT – Terapia combinada com base na artemisinina.

Pode ser feita uma cura radical, isto é, eliminar o parasita incluindo as formas latentes que podem mais tarde dar origem a recaídas. Para isso é necessário efetuar tratamento combinado do ACT ou da cloroquina com primaquina durante pelo menos 14 dias. No entanto, no caso de existência de deficiência de G-6-PD deve-se reduzir a dose de primaquina e não administrar em caso de deficiência grave. Isto é devido ao perigo de ocorrência de hemólises (WHO, 2010).

12.3 – Malária causada por *P. malariae* e *P. ovale*

Estas duas espécies não apresentam muitas resistências sendo geralmente sensíveis à cloroquina. No caso do *P. malariae* não requer cura radical com primaquina porque não forma hipnozoítos (WHO, 2010).

12.4 – Malária causada por mais do que uma espécie

Neste caso, o tratamento deve ser feito com ACT pois são eficazes contra todas as espécies. No caso de existência confirmada de hipnozoítos de *P. vivax* e *P. ovale* pode ser feita uma cura radical com primaquina (WHO, 2010).

13 – O futuro dos medicamentos antimaláricos

A maior parte dos medicamentos existentes até hoje têm como alvo a fase eritrocitária do ciclo de vida do *Plasmodium spp.* No entanto para haver bloqueio da transmissão do parasita, na tentativa de erradicação da malária, é necessário matar o parasita na sua fase sexuada. Neste sentido, no início de 2012 foi publicado um estudo sobre a eficácia de vários antimaláricos, tanto de uso corrente como ainda experimentais, em gametócitos de *P. falciparum* (Peatey, 2012). Dos 44 compostos testados, apenas 8 reduziram a viabilidade dos gametócitos em pelo menos 50%, o que realça a falta de compostos com eficácia numa fase do ciclo de vida tão importante para bloquear a transmissão da doença. Mais recentemente foi publicado um artigo onde foram estudados os efeitos de várias drogas, tanto correntes como experimentais, sobre todas as fases do ciclo de vida do *Plasmodium* (Delves, 2012), permitindo que a produção de associações medicamentosas no futuro sejam feitas de uma forma mais eficaz.

Apesar de os medicamentos antimaláricos usados serem eficazes atualmente, estão sujeito ao desenvolvimento de resistências. Por isso, torna-se necessário continuar a pesquisa de novas moléculas. Neste sentido, várias companhias farmacêuticas têm vindo a tornar públicos compostos químicos com potencial antimalárico, com o objetivo de permitir que investigadores encontrem candidatos a drogas promissoras (Cressey, 2012). Em Dezembro, a *Medicines for malaria venture*, uma organização não lucrativa que se dedica ao desenvolvimento de medicamentos, lançou a “*Malaria box*” que contém amostras de 400 potenciais compostos antimaláricos disponíveis sem custos para os investigadores (MMV, 2011).

14 – Vacinação

Devido às resistências que repetidamente aparecem tanto aos medicamentos como aos inseticidas, a vacina torna-se um importante trunfo para ajudar a erradicar a doença. Durante anos os progressos feitos no desenvolvimento de uma vacina eficaz foram reduzidos mas com o aumento dos fundos dedicados a este fim e os avanços na ciência e tecnologia, a investigação foi acelerada (MVI, 2012). Várias organizações de saúde internacionais desenvolveram uma estratégia global com vista a acelerar o desenvolvimento de uma vacina eficaz. Para isso criaram um plano, conhecido por “*The malaria*

vaccine technology roadmap”, que tem como objetivos, primeiramente, o desenvolvimento de uma vacina até 2015 com 50% de proteção contra a doença severa durante mais de 1 ano sem necessitar de uma imunização de reforço. E seguidamente, o desenvolvimento de uma vacina até 2025 que teria um efeito protetor de mais de 80% contra a doença e que proporcionaria proteção por mais de 4 anos sem ser necessário reforço (MVI, 2012).

Devido à complexidade genética deste parasita, os alvos para a vacina podem ocorrer em diversas fases do ciclo evolutivo (Figura 6) e por isso estão a ser desenvolvidos três tipos de vacinas: vacinas que actuam na fase pré-eritrocítica; vacinas que atuam na fase eritrocítica; vacinas que atuam na fase sexuada ou bloqueadora da transmissão (MVI, 2012; Schwartz, 2012).

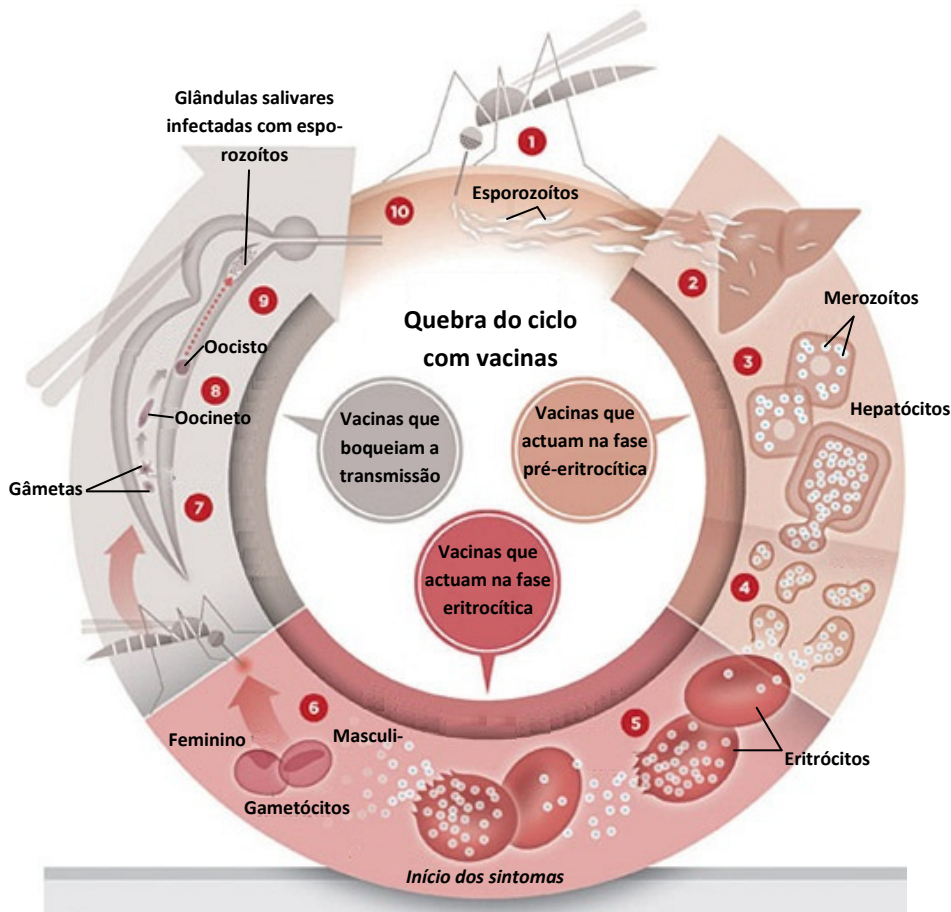


Figura 6 – Alvos das vacinas (Fonte: Adaptação de www.malariavaccine.org)

As vacinas que atuam na fase pré-eritrocítica têm como objetivo proteger contra as fases iniciais da infecção, isto é, a fase em que o parasita entra e se desenvolve no fígado.

Uma vacina completamente eficaz iria inativar os parasitas antes de saírem do fígado levando à prevenção da doença (MVI, 2012).

As vacinas que atuam na fase eritrocítica pretendem atingir o parasita na fase mais destrutiva, ou seja a rápida replicação dos parasitas nos eritrócitos. O objetivo é diminuir o número de parasitas no sangue e assim reduzir a gravidade da doença (MVI, 2012).

Por último, as vacinas focadas na fase sexuada pretendem bloquear a transmissão, interrompendo o ciclo de vida através do impedimento do desenvolvimento do parasita no mosquito após ter picado uma pessoa infetada. Estas vacinas não impedem que a pessoa picada sofra de malária nem impede os sintomas, no entanto, limitam a propagação impedindo que o mosquito transmita a malária para outra pessoa (MVI, 2012).

Apesar dos esforços, atualmente ainda não existe uma vacina eficaz na prevenção da infeção mas encontram-se a decorrer vários estudos nesse sentido (Figura 7).

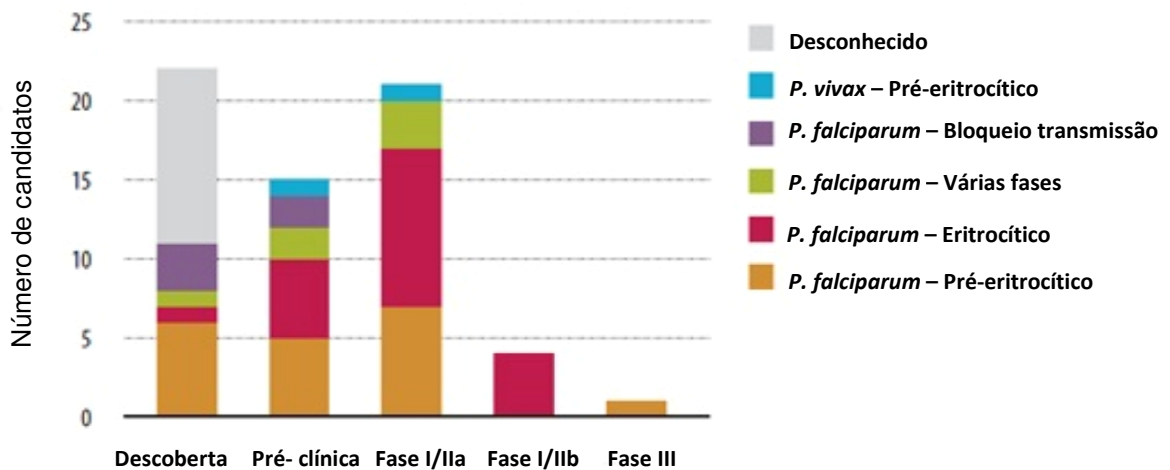


Figura 7 – Gráfico demonstrativo dos estudos que se encontram a decorrer e respetivas fases em que se encontram (Fonte: Adaptação de www.malariavaccine.org)

Destes estudos é importante destacar o mais desenvolvido até hoje, o RTS,S, que está 5 a 10 anos mais avançado que os outros projetos (Schwartz, 2012). O RTS,S ou também designado Mosquirix atua na fase pré-eritrocítica, estimulando a resposta imune através da utilização de antígenos derivados de uma proteína de superfície do parasita (Proteína circunsporozoíta) responsável pela adesão e invasão dos hepatócitos. Isto previne a maturação e infeção no fígado (MVI, 2012). Esta investigação encontra-se na fase 3 dos estudos clínicos, pretendendo-se estudar principalmente a eficácia na prevenção da malária por *P. falciparum* em crianças. Para isso foi efetuada a imunização de 15.460

crianças divididas em duas faixas etárias: das seis às doze semanas e dos cinco aos dezassete meses. De acordo com os primeiros resultados publicados em novembro de 2011 (The RTS,S Clinical Trials Partnership, 2011), o RTS,S mostrou que reduz para cerca de 50% o risco de crianças dos cinco aos dezassete meses sofrerem de malária. No entanto foi também observado que a proteção diminuía ao longo de 12 meses de observação. A eficácia para o grupo das seis às doze semanas, será publicada este ano e os resultados finais serão publicados em 2014 (The Lancet, 2011).

III – CONCLUSÃO

Apesar de todos os esforços realizados até hoje para erradicar uma doença que é causadora de milhares de mortos todos os anos, essa tarefa ainda não foi conseguida. A adoção de medidas profiláticas e o tratamento com medicamentos tem ajudado a controlar a infecção, mas o contínuo surgimento de resistências às drogas e aos inseticidas ameaça constantemente esse controle. Por isso, torna-se necessário desenvolver medicamentos que sejam eficazes a impedir a transmissão do parasita por forma a contribuir para a erradicação da doença. Outra vertente que também tem sido alvo de desenvolvimento para auxiliar na erradicação é a vacinação, havendo neste momento vários estudos a decorrer, não havendo no entanto uma vacina disponível para já.

Outro aspeto relevante que torna urgente a erradicação da malária é o possível alastramento da doença para países onde já foi erradicada, mas que no entanto poderão voltar a padecer deste mal devido às alterações climáticas previstas para o futuro. Por tudo isto, e por Portugal já ter sido afetado no passado, torna-se importante o conhecimento e partilha de informação sobre esta doença.

Como foi abordado neste trabalho, os primeiros sintomas causados por malária podem ser confundidos com outras doenças com sintomas semelhantes e que frequentemente o farmacêutico é confrontado na farmácia. Portanto, cabe ao farmacêutico de oficina fazer uma correta avaliação da situação, reencaminhando a pessoa para o hospital no caso de suspeita de malária, para que o diagnóstico e posterior tratamento seja efetuado o mais breve possível. O farmacêutico tem também um papel importante na profilaxia da doença, podendo fornecer toda a informação sobre as medidas pessoais a adotar, assim como a correta utilização dos medicamentos.

IV – BIBLIOGRAFIA

Balakrishnan, I. e Gillespie, SH. (2001). Vector-borne parasitic diseases. In: Zuckerman, JN. (Ed). *Principles and Practice of travel medicine*. Reino Unido, John Wiley and Sons, pp. 91-105.

Biggs, BA. e Brown, GV. (2001). Malaria. In: Gillespie, S. e Pearson, RD. (Eds). *Principles and Practice of Clinical Parasitology*. Reino Unido, John Wiley and Sons, pp. 53-98.

Capinha, C. (2009). *O mosquito vetor da malaria Anopheles atroparvus, Van Thiel. 1927: Adequabilidade de habitat em Portugal continental e potenciais alterações futuras do seu espaço climático*. Dissertação de mestrado, Universidade de Lisboa.

Carter, R e Mendis, K. (2002). Evolutionary and historical aspects of the burden of Malaria. *Clinical Microbiology Review*, 15(4), pp. 564-594.

CDC. (2010a). The history of malaria, an ancient disease. [Em linha]. Disponível em <<http://www.cdc.gov/malaria/about/history>>. [Consultado em 19/02/2012].

CDC. (2010b). Laveran and the discovery of malaria parasite. [Em linha]. Disponível em <www.cdc.gov/malaria/about/history/laveran.html>. [Consultado em 19/02/2012].

CDC. (2011). Choosing a drug to prevent malaria. [Em linha]. Disponível em <www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html>. [Consultado em 19/02/2012].

Cox-Singh, J. *et al.* (2008). *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clinical Infectious Diseases*, 46, pp. 165-171.

Cressey, D. (2012). Data sharing aids the fight against malaria. *Nature*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nature.com/news/data-sharing-aids-the-fight-against-malaria-1.10018>>. [Consultado em 29/02/2012].

Delves, M., *et al.* (2012). The activities of current antimalarial drugs on the life cycle stages of *plasmodium*: a comparative study with human and rodent parasites. *PLoS Med*, 9(2). [Em linha]. Disponível em <<http://www.plos.org/media/press/2012/plme-09-02-leroy.pdf>>. [Consultado em 01/03/2012].

DGS. (2010). Doenças de declaração obrigatória: 2004-2008. [Em linha]. Disponível em <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/1FE557EF-97D1-4C6F-9C40-36529B45538C/0/DoencasDeclaracaoObrigatoria_DGS.pdf>.

DGS. (2008). Elementos estatísticos: informação geral saúde/2008. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i013685.pdf>>.

Dondorp, AM., *et al.* (2009). Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *The New England Journal of Medicine*, 361(5), pp. 455-467.

Doodoo, D., *et al.* (2001). Antibodies to variant antigens on the surface of infected erythrocytes are associated with protection from malaria in Ghanaian children. *Infection and immunity*, 69(6), pp. 3713-3718.

Doolan, DL., *et al.* (2009). Acquired Immunity to Malaria. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1), pp. 13-36.

Ferreira, SJR. (2008). *Benavente: o seu papel no combate ao Paludismo em Portugal*. Dissertação de mestrado, Universidade de Lisboa.

Garbis, H., Tonningen, MR. e Reuvers, M. (2007). Anti-infective. *In: Schaefer, C., Peters, P. e Miller, RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment*. 2ª edição. Reino Unido, Elsevier Science & Technology, pp.143-151.

Gomes, EJC. (2010). *Risco potencial de transmissão de malária em Portugal continental*. Dissertação de mestrado, Universidade Nova de Lisboa.

Havik, P. (2011). Saúde pública, microbiologia e a experiência colonial: o combate à malária na África Ocidental (1850-1915). *In: Bastos, C. e Barreto, R. A circulação do conhecimento: medicina, redes e impérios*. Lisboa, Imprensa de ciências Sociais, pp. 375-416.

Heyneman, D. (2007). Medical parasitology. *In: Brooks, GF., Carrol, KC., Butel, JS. e Morse, SA. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology*. McGraw-Hill Publishing, pp. 674-680.

Hill, RB. (1937). *O problema da malária em Portugal*. Lisboa, Centro tipográfico Colonial.

Perlmann, P. e Troye-Blomberg, M. (2002). Malaria and the Immune System in Humans. *Chemical Immunology*, 80, pp. 229-242.

Pouniotis, DS, *et al* (2004). Dendritic Cells Induce Immunity and Long-Lasting Protection against Blood-Stage Malaria despite an In Vitro Parasite-Induced maturation defect. *Infection and immunity*, 72(9) pp. 5331-5339.

Malaria vaccine initiative (MVI). (2012). [Em linha]. Disponível em <www.malariavaccine.org>. [Consultado em 18/02/2012].

McMichael, AJ. *et al.* (2003), Climate change and human health: risks and responses. Geneva, World Health Organization.

McMichael, AJ., Patz, J. e Kovats, RS. (1998). Impacts of global environment change on future health and health care in tropical countries. *British Medical Bulletin*, 54(2), pp. 475-488.

Medicines for malaria venture (MMV). (2011). Open access Malaria Box. [Em linha]. Disponível em <<http://www.mmv.org/malariabox>>. [Consultado em 20/02/2012].

Ministério da Saúde Brasileiro (2005). Manual de diagnóstico laboratorial da malária. [Em linha]. Disponível em <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf>.

Ministério da Saúde. Panfleto consulta do viajante ARS Norte [Em linha]. Disponível em <http://portal.arsnorte.min-sau-de.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAdos/Sa%C3%BAde%20P%C3%BAblica%20Conteudos/Panfleto_malaria.pdf>

Moody, A. (2002). Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(1) pp. 66-78.

Mundy, R. (2012). Malaria hopes rise as chemists produce cheap artemisinin. *Nature*. [Em linha]. Disponível em < <http://www.nature.com/news/malaria-hopes-rise-as-chemists-produce-cheap-artemisinin-1.9895>>. [Consultado em 29/02/2012].

Peatey, CL., *et al.* (2012). Anti-malarial drugs: how effective are they against *Plasmodium falciparum* gametocytes?. *Malaria Journal*, 11(34).

Portal da Saúde. Consulta do viajante. [Em linha]. Disponível em < <http://www.min-sau-de.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/saude+em+viagem/consulta+de+saude+do+vi+ajante.htm>>.

Saavedra, M. (2010). “*Uma Questão Nacional*”- *Enredos da malária em Portugal, séculos XIX e XX*. Tese de doutoramento, Universidade de Lisboa.

Sabbatani, S., Fiorino, S. e Manfredi, R. (2010). The emerging of the fifth malaria parasite (*Plasmodium knowlesi*). A public health concern?. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 14(3), pp. 299-309.

Schwartz, L., *et al.* (2012). A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. *Malaria Journal*, 11(11).

Serra, I. (2003). Rotas do paludismo. Comemorações Internacionais dos 10 anos da Red de Intercambios para la História y la Epistemología de las Ciencias Químicas y Biológicas- Lisboa 2003. [Em linha]. Disponível em <http://www.triplov.com/cictsul/isabel_serra.html>. [Consultado em 02/02/2012].

Singh, B. *et al.* (2004). A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet*, 363, pp. 1017-1024.

Sousa, JC. e Ferreira, VFC. (2002). *Microbiologia- volume 3*. Lidel- edições técnicas, pp. 393-420.

Teixeira, F. (2001). Quimioterapia da malária. In: Guimarães, S. e Osswald, W. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 4ª edição. Portugal, Porto Editora, pp. 1007-1016.

The Lancet. (2011). A vaccine for malaria: prospects and predicaments. *The Lancet*, 378(9802), pp. 1528.

The Merck Manual [Em linha]. Disponível em <http://www.merckmanuals.com/professional/infectious_diseases/extraintestinal_protozoa/malaria.html?qt=&sc=&alt=>> [Consultado em 15/03/2012].

The RTS,S Clinical Trials Partnership. (2011). First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *The New England Journal of Medicine*, 365(20), pp. 1863-1875.

Waisberg, M., *et al* (2012). *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein 1 blocks the proinflammatory protein S100P. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(14) pp. 5429-5434.

Webber, R. (2004). *Communicable disease epidemiology and control: a global perspective*. 2ª edição. Reino Unido, CABI Publishing, pp. 208-219.

White, NJ. (2008). Plasmodium Knowlesi: The fifth human malaria parasite. *Clinical Infectious Diseases*, 46, pp. 172-173.

White, NJ. (2010). Artemisinin resistance- the clock is ticking. *The Lancet*, 376 pp. 2051-2052.

WHO (2010). Guidelines for the treatment of malaria. 2ª edição. [Em linha]. Disponível em <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf>.

WHO (2011a). World malaria report 2011. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/9789241564403_eng.pdf>.

WHO (2011b). Eliminating malaria: learning from the past, looking ahead. *Progress & impact series*, 8. [Em linha]. Disponível em <<http://www.rollbackmalaria.org/ProgressImpactSeries/docs/report9-en.pdf>>.

[Consultado em 14/04/2012].

WHO. (2012). Centralized Information System for Infectious Diseases (CISID). [em linha]. Disponível em <<http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=283715>>.