



MALÁRIA: A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO SOBRE SUA EPIDEMIOLOGIA, SINTOMATOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

LUÍSA AZEVEDO ABOU MOURAD; LUIZA FONTANELLA BARBOZA; LETÍCIA RAQUEL CARVALHO DE SOUZA; DANIEL PINTO AMEN DE AZEVEDO; ALICE ZOPELAR ALMEIDA DE OLIVEIRA PENA

RESUMO

Introdução: A malária é uma doença infecciosa febril aguda que acomete predominantemente populações de países subdesenvolvidos e de regiões tropicais e subtropicais. O *Plasmodium spp.*, agente etiológico da malária, é inoculado no ser humano através do mosquito *Anopheles*, dando início ao seu ciclo biológico no hospedeiro vertebrado. A gravidade da sintomatologia apresentada pelo paciente depende de sua imunidade e da patogenia do protozoário. **Objetivo:** O trabalho objetiva fazer uma revisão de literatura sobre os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e clínicos da malária, além de apresentar suas formas de tratamento. **Materiais e Métodos:** Revisão de literatura, baseada em artigos científicos de 2011 a 2020, através de busca no banco de dados da Scielo, PUBmed e Scholar Google. Foram utilizadas as publicações científicas que continham os seguintes termos: “malária”, “vigilância epidemiológica”, “plasmodium”, “fisiopatologia”. **Resultados:** Clinicamente, a malária se manifesta com cefaléia, mialgia, náuseas, vômitos e crises febris periódicas que variam de acordo com a espécie. Os *P. vivax* e *P. falciparum* causam febre terçã benigna e maligna, respectivamente, provocando ataques febris com intervalos de 36 a 48 horas. Já o *P. malariae* é o principal agente da febre quartã, com ciclos periódicos de 72 horas. Além de ser essencial saber se o paciente esteve em áreas endêmicas da doença recentemente, o exame de gota Espessa é o padrão ouro de diagnóstico da malária, evidenciando a parasitemia no paciente. **Conclusão:** O conhecimento acerca dos aspectos clínicos e epidemiológicos da malária é fundamental para conscientizar a população, principalmente nas áreas endêmicas, sobre sua gravidade e impacto na saúde. Além disso, é de extrema importância o diagnóstico precoce e farmacoterapia adequada para reduzir as complicações e número de internações por esta patologia, principalmente quando causada pelo *P. falciparum*.

Palavras-chaves: *Anopheles*, *Plasmodium*, Sintomas, Propedêutica, Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A malária é considerada uma doença infecciosa febril aguda, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a transmissão da malária ocorre principalmente em países, concentrando-se predominantemente em países de baixo desenvolvimento econômico social. Aliado a isso, está representada em regiões tropicais e subtropicais, que predispõe condições para o ciclo do vetor *anopheles*, principal agente da doença malária. Devido ao conjunto desses fatores o Brasil se torna uma região com importante relevância e prevalência de casos da doença. Sendo preocupante, devido ao alto impacto na morbidade e na mortalidade dessas populações, embora seja uma doença evitável e tratável.

Segundo a OMS, foram registrados 245 milhões de casos de malária no mundo em 84 países endêmicos, passando para 247 milhões de casos em 2021, sendo a maioria deste

aumento em países da África. Entretanto, o número de óbitos pela doença reduziu de 625.000 para 619.000, de 2020 para 2021. O Ministério da Saúde constatou que a maior prevalência da transmissão da doença no Brasil ocorre na Região Norte, registrando 99% dos casos autóctones na Região Amazônica. Enquanto isso, 80% dos casos notificados em regiões extra-amazônicas são importados de outros países, principalmente das Américas e da África. No ano de 2022 foram notificados no Brasil 131.224 casos de malária, uma redução de 6,6% em comparação ao ano anterior, quando foram notificados 140.488 casos. Dos casos autóctones, no ano de 2022, 84,2% (108.594) dos casos foram causados por *P. vivax*, outros 13,9% (17.981) por *P. falciparum*.

Objetiva-se amplificar a compreensão médica sobre a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da malária, para que haja um diagnóstico precoce e assertivo da doença.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo é uma revisão de literatura, baseada em artigos científicos de 2011 a 2020, através de busca no banco de dados da Scielo, PUBmed e Scholar Google. Foram utilizadas as publicações científicas que continham os seguintes termos: “malária”, “vigilância epidemiológica”, “plasmodium”, “fisiopatologia”.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Parasito *Plasmodium sp.*

A malária é uma doença infecciosa febril aguda provocada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos à espécie humana através da picada da fêmea infectada do mosquito *Anopheles*. Em relação à malária humana, o gênero *Plasmodium* é constituído pelas espécies *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. O *P. ovale* não possui registros de transmissão autóctone no Brasil, sendo restrito ao continente africano (Siqueira *et al*, 2020), assim como o *P. knowlesi* que é restrito ao continente asiático.

O *P. knowlesi* é um parasita comum de malária em macacos e sua primeira infecção em humanos foi identificada por volta de 1965 após a viagem de um homem caucasiano para a Malásia, sendo que atualmente as infecções relacionadas a essa espécie ocorrem no continente asiático, principalmente nos países do sudeste da região. Uma característica diferencial desse parasita é que seu ciclo eritrocitário ocorre de forma diária, promovendo alta parasitemia, malária grave e, por consequência, grande risco de vida caso não haja um tratamento adequado (Sabbatani *et al*, 2010). As manifestações clínicas do *P. knowlesi* englobam febre diária devido à particularidade do seu ciclo e sintomas semelhantes a outras espécies, como cefaléia, mialgia, dor abdominal, dispneia e mal estar. Por mais que seja tratável se identificada de maneira precoce, é comum que o *P. knowlesi* seja confundido com outras espécies do seu gênero durante o diagnóstico. Desse modo, a administração inadequada de antimaláricos permite que haja falha no tratamento e agravamento da doença, podendo levar o paciente a óbito (Jeremiah, Janagond, Parija, 2014).

O gênero *Plasmodium* pertence ao filo *Apicomplexa*, o qual é constituído por protozoários caracterizados pela presença do complexo apical na extremidade anterior do corpo, sendo responsável pela fixação e penetração do parasita nas células do hospedeiro. Além dessa característica morfológica, também apresentam anéis polares, roptrias responsáveis pela formação da membrana do vacúolo parasitóforo e, por fim, micronemas, que são glândulas produtoras de enzimas que facilitam o rompimento da membrana celular hospedeira (Dolabella, Barbosa, 2012).

3.2. Vetor intermediário-Anopheles

Anopheles é reconhecido como o principal vetor dos protozoários causadores da Malária e é um gênero composto por aproximadamente 430 espécies. Dentre elas, 35 possuem comprovadamente a capacidade de transmitir o *Plasmodium* e apenas cinco espécies de grande atuação no Brasil, onde é popularmente conhecido como “mosquito-prego” (Bezerra, Silva, Pinheiro, 2021).

O mosquito desse gênero, responsável pela patologia em estudo, sofre 4 transformações durante seu ciclo de vida: ovo, larva, pupa e adultos. Quando adultos, sua longevidade pode variar entre espécies e depende de fatores externos e ambientais, entretanto o tempo médio de vida dessa fase é cerca de 15 dias (Williams, Pinto, 2012).

Os vetores possuem variáveis capacidades de transmissão, de acordo com suas peculiaridades de habitat e comportamento. O *Anopheles darlingi* possui uma maior epidemiologia na Região Amazônica, estabelecendo-se em coleções hídricas. No Sudeste, mais especificamente nos arredores da Mata Atlântica, observa-se a forte presença das espécies *An. bellator* e *An. cruzii*, permanecendo em pequenos volumes de água acumulados nas folhas de bromélia, a fim de realizarem seu papel de reprodução. Já nas coleções hídricas de água salobra da faixa litorânea, há predomínio do *An. aquasalis* (Salomão, 2017).

Inicialmente, o vetor era restrito às áreas silvestres, mas, devido à destruição ambiental, migrou para áreas urbanas. Ambientes com águas limpas, quentes e sombreadas são propícios para oviposição das fêmeas, justificando, assim, o porquê a Região Amazônica representa a área de maior risco e de maior número de registros de casos autóctones no país. Ademais, o comportamento desses animais é caracterizado como antropofílico e endofílico, ou seja, alimentam-se de sangue humano e habitam as residências dos seres humanos, respectivamente (Siqueira *et al*, 2020)

3.3. Ciclo biológico

A infecção tem início quando os protozoários são inoculados na pele sob a forma de esporozoítas, através da picada do mosquito vetor do gênero *Anopheles*. Uma vez dentro do organismo humano, esses parasitas invadem os hepatócitos e se multiplicam, dando origem a milhares de novos parasitas, chamados merozoítos. Essa forma evolutiva do *Plasmodium* rompe os hepatócitos e alcança a circulação sanguínea, onde invade as hemácias e dá início à segunda parte do ciclo evolutivo, chamado de esquizogonia sanguínea, compreendida como a fase sintomática da malária (Ministério da Saúde, 2020).

Durante os ciclos eritrocitários, os merozoítas se reproduzem de forma assexuada, repetindo o ciclo a cada 48 horas nas infecções por *P. vivax* e *P. falciparum* e a cada 72 horas nas infecções por *P. malariae*. Porém, alguns merozoítas podem sofrer diferenciação em forma sexuada, ou seja, em gametócitos, sendo que o gametócito feminino é o macrogameta e o masculino é o microgameta. Esses gametas não se dividem dentro das hemácias e, quando ingeridos pelo mosquito vetor, fecundam-se e dão origem ao ciclo sexuada do parasita, com consequente formação do esporozoíto, ou seja, a forma responsável pela transmissão ao homem no momento da picada do inseto. É importante salientar que as infecções pelo *P. falciparum* costumam apresentar gametócitos circulantes na circulação periférica mais tardiamente, aproximadamente após 7 dias, enquanto que, na infecção por *P. vivax*, os gametócitos apresentam-se circulantes desde o primeiro dia infecção clínica (Ministério da Saúde, 2020).

3.4. Fisiopatologia

O *Plasmodium falciparum*, responsável pela forma mais grave desta doença infecciosa possui a habilidade de recrutar células T reguladoras, que possuem relação com o aumento da parasitemia durante os primeiros estágios da infecção. Essas células atuam em contato direto com outra célula ou através de citocinas imunorreguladoras IL-10 e TGF-beta. O aumento da

produção do fator de crescimento transformante vai inibir a quantidade das citocinas pró-inflamatórias, e consequentemente a resposta imune contra o parasita será prejudicada e a infecção continuará se desenvolvendo (Basilio, Santana, Moreira, 2019).

Inicialmente após a contaminação, ocorre um quadro de imunossupressão que favorece a implantação da malária. Com o passar dos dias, pode-se observar uma hiperexpressão do sistema imune com possível evolução para uma imunopatologia, sendo esta a principal causa de óbito em pacientes infectados por essa importante zoonose (Basilio, Santana, Moreira, 2019). As principais complicações nos pacientes decorrentes do processo fisiopatológico aparecem como: anemia, distúrbios da coagulação, malária cerebral, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória (Corrêa, 2013).

3.5. Diagnóstico clínico

A malária pode apresentar variados aspectos clínicos de acordo com o grau de patogenia que o protozoário manifesta e o nível de imunidade adquirida pelo paciente. Inicialmente, esta infecção costuma cursar com sintomas de febre, calafrios, sudorese, cefaléia, mialgia, náuseas e vômitos. A duração da síndrome febril varia de 6 a 12 horas e a hipertermia corporal pode superar os 40°C. Geralmente as crises febris dependem da espécie envolvida na doença. Os *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* são agentes responsáveis pela febre terçã benigna e maligna, respectivamente, e provocam ataques febris com intervalos de 36 a 48 horas. Já o *P. malariae* é o principal agente da febre quartã, com ciclos periódicos de 72 horas (Ministério da Saúde, 2020).

Os números de internações e complicações decorrentes aumentam nos casos de infecção pelo *P. falciparum*, autor dos aspectos clínicos-patológicos da malária grave. Nesta forma, a doença pode acometer órgãos e sistemas orgânicos, devido a maior citoaderência e carga parasitária dos protozoários, por consequência evoluindo, assim, para um pior prognóstico da patologia em estudo. Durante o desenvolvimento progressivo dos sintomas, é possível observar disfunções do sistema nervoso central, como cefaléias, desorientação, convulsões e coma nos quadros mais graves, anemia grave, insuficiência renal, hipotensão, choque, disfunção pulmonar, coagulação intravascular disseminada, hipotensão, disfunção hepática e acidose metabólica. Caso não ocorra o diagnóstico precoce ou em tempo hábil, e consequentemente uma terapêutica específica, o paciente pode progredir rapidamente para óbito (Gomes *et al*, 2011).

3.6. Diagnóstico laboratorial

A estratégia mais precisa para diagnosticar casos suspeitos de malária se baseia na combinação de uma rica história clínica do paciente junto com a utilização de métodos laboratoriais, que são aptos para auxiliar e confirmar a hipótese formada. Pesquisas apontam que atrasos na conduta diagnóstica podem colaborar como fator de agravamento das infecções ocasionadas pelo *Plasmodium*, principalmente se for o *P. falciparum* (Gomes *et al*, 2011).

Durante uma anamnese, é importante analisar os sintomas iniciais que a malária pode expressar no organismo, principalmente quando houver padrões de crises febris, observando os ciclos periódicos em que essa síndrome aparece e a temperatura corporal atingida. Associado com os sinais e sintomas, deve ser cogitada nesses indivíduos a possibilidade de viagens recentes para áreas endêmicas, entrada em regiões da Mata Atlântica ou formas de transmissão não associadas ao mosquito *Anopheles spp*, como hemotransfusões, transplantes de órgãos e acidentes com material perfurocortante (Gomes *et al*, 2011). Entretanto, a malária apresenta manifestações inespecíficas que se assemelham a outras doenças febris agudas, tais como Dengue e Febre Tifoide. Dessa forma, o diagnóstico laboratorial é o ponto chave para confirmar a suspeita da infecção, permitindo o tratamento adequado para o paciente (Mendes, 2021).

É necessário realizar a visualização microscópica do *Plasmodium*, pelo exame de gota espessa de sangue ou pela distensão sanguínea. Independentemente do método escolhido, a microscopia diagnóstica exige bastante treinamento e experiência dos responsáveis pelo exame (Mendes, 2021). A Gota Espessa, corada pela técnica de Giemsa ou Walker, é o padrão ouro de diagnóstico da malária e consiste na contagem da parasitemia no organismo do paciente. Por outro lado, a função da Distensão Sanguínea é identificar a morfologia do protozoário e diferenciar a espécie infectante, para fins de adequar corretamente a conduta terapêutica e observar em qual estado infectante do parasito se encontra (Gomes *et al*, 2011).

Outro método laboratorial útil e importante para a identificação são os testes diagnósticos rápidos que baseiam-se na detecção de antígenos dos parasitos por anticorpos mono e policlonais, revelados por método imunocromatográfico. Este é um meio de fácil execução e interpretação dos resultados, não precisando da utilização de microscópios e de treinamento prolongado. Entretanto, não é possível através destes testes rápidos medir o nível de parasitemia e possivelmente pode ocorrer a perda de qualidade quando armazenados por muitos meses em condições de campo. Ademais, em casos de acompanhamento da infecção, podem ser gerados falsos diagnósticos de resistência parasitária que traduzem testes positivos mesmo quando não há parasitos presentes, assim sendo indispensável a cautela do uso deste método até um mês após confirmação prévia da malária (Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil, 2010).

Sobre a sorologia, a pesquisa de anticorpos *anti Plasmodium* só deve ser realizada na suspeita de exposição ao protozoário em casos que a esplenomegalia tropical esteja presente, ou seja quando o indivíduo apresentar aumento volumoso do baço, anemia, ausência de febre e gota espessa negativa. O resultado deste tipo de pesquisa é relacionado à exposição prévia e é restrito apenas a estudos científicos, além de retardar o verdadeiro diagnóstico e aumentar as chances de complicações (Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil, 2010).

3.7. Tratamento

Segundo o Ministério da Saúde (2020), o guia para tratamento de Malária por *P. vivax* ou por *P. ovale*, recomenda que se utilize a Cloroquina por três dias para o tratamento das formas sanguíneas em associação com a Primaquina por sete dias para o tratamento das formas hepáticas latentes. No caso de pacientes com mais de 120 kg, a dose da Primaquina deve ser ajustada ao peso. Gestantes, puérperas com até um mês de aleitamento e crianças menores de seis meses não podem usar a Primaquina. Gestantes devem usar o tratamento convencional com Cloroquina por três dias e Cloroquina profilática (5 mg/kg/dose/semana) até o fim do primeiro mês de lactação, para prevenção de recaídas. O tratamento com ACT e Primaquina por quatorze dias está indicado para casos de recorrências de *Plasmodium vivax*. O tratamento de *P. malariae* assemelha-se ao tratamento para malária por *P. vivax* (apenas Cloroquina por três dias), porém sem a necessidade de uso da Primaquina.

No caso da Malária por *P. falciparum*, utiliza-se o tratamento com combinações fixas de derivados de Artemisinina (ACT), Artemeter + Lumefantrina ou Artesunato + Mefloquina, por três dias para o tratamento clínico e a Primaquina em dose única para eliminação dos gametócitos. Gestantes, puérperas com até um mês de lactação e crianças com menos de seis meses não podem usar Primaquina e são tratadas apenas com ACT.

Em caso de paciente que apresenta malária mista, ou seja, infectados por *P. falciparum* e *P. vivax* ou *P. ovale*, o tratamento deve incluir Artemeter + Lumefantrina ou Artesunato + Mefloquina, que são drogas esquizotônicas sanguíneas eficazes para todas as espécies, associando-as à Primaquina por sete dias para o tratamento radical de *P. vivax*, nas doses especificadas nas tabelas do Guia de tratamento de malária no Brasil (Ministério da Saúde, 2020).

4 CONCLUSÃO

A malária é uma doença febril aguda de origem infecciosa conceituada como um grave problema de saúde pública no parâmetro global, principalmente em países de regiões tropicais e subtropicais, como a Região Amazônica em território brasileiro. É uma patologia com grande impacto na morbidade e na mortalidade nos pacientes acometidos, principalmente quando se trata de espécies de *Plasmodium* com maior ação patogênica. Apesar de ser transmitida vetorialmente por espécies de mosquito *Anopheles*, o controle da malária ainda apresenta dificuldades devido à migração destes de áreas silvestres para áreas urbanas, com destaque àquelas com locais propícios à oviposição das fêmeas.

O diagnóstico e tratamento adequados em quadros de malária são capazes de garantir a estabilização da doença e, conseqüentemente, reduzir as complicações e número de internações causadas por ela. Entretanto, caso realizado tardiamente, a malária pode evoluir para formas graves, com possibilidade de evolução para óbito. Além disso, a falta de tratamento de um indivíduo infectado contribuiu para a persistência da doença, uma vez que se tornam fontes de infecção dos vetores transmissores dos protozoários, dando prosseguimento à cadeia de transmissão e infectando novos indivíduos previamente sadios.

Portanto, devido à magnitude da epidemiologia e das repercussões clínicas da malária, é fundamental o reforço das medidas de saúde pública para garantir o atendimento de qualidade aos indivíduos infectados, possibilitando o diagnóstico e tratamento precoces com o objetivo de assegurar sua estabilidade clínica, interromper o ciclo de transmissão e evitar possíveis complicações. Além disso, a intenção do presente trabalho é colaborar com a conscientização acerca da malária, reforçando a necessidade de medidas públicas direcionadas ao seu controle, principalmente nas áreas endêmicas.

REFERÊNCIAS

BASILIO, G. F. C; SANTANA, L. F; MOREIRA, M. Qual o papel do sistema imune nas mortes por malária? **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 1, p. 58–62, 6 maio, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Guia de tratamento da malária no Brasil**, 2020.

BEZERRA, A. L. F. M; SILVA, M. da S. da; PINHEIRO, E. B. F. Óleos essenciais uma alternativa para o controle de larvas do gênero *Anopheles*: uma revisão. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 10, n. 11, pág. e37101119384, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i11.19384.

CORRÊA, T. dos S. Malária e suas principais complicações: aspectos fisiopatológicos. **Repositório UNESC**, 2013.

DOLABELLA, S. S; BARBOSA, L. Protozoários-Filo apicomplexa meta. [s.l: s.n.]. **Fundamentos de Parasitologia**, 2012.

GOMES, A. P; VITORINO, R. R; COSTA, A. P; MENDONÇA, E. G; OLIVEIRA, M. G. A; BATISTA, R. S. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** [online]. 2011, v. 23, n. 3, pp. 358-369.

MENDES, I. C. M. Malária: estratégias de diagnóstico precoce e tratamento. **Infectologia, Portal Afya**, 2024.

SABBATANI, S; FIORINO, S; MANFREDI, R. The emerging of the fifth malaria parasite (*Plasmodium knowlesi*): a public health concern?. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**1 [online]. 2010, v. 14, n. 3, pp. 299-309.

SALOMÃO, R. Infectologia- Bases Clínicas e Tratamento. 1a edição ed. [s.l.] **Guanabara Koogan**, 2017.

SIQUEIRA, A. MARCHESINI, P; TORRES, R. M; RODOVALHO, S; CHAVES, T. Malária na Atenção Primária à Saúde. **Belo Horizonte: Nescon/UFMG**, 2020.

JEREMIAH, S. S; JANAGOND, A. B; PARIJA, S. C. Challenges in diagnosis of *Plasmodium knowlesi* infections. **Trop Parasitol.**, 2014.

WILLIAMS, J; PINTO, J. Manual de Entomologia da Malária. **Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional (USAID)**, 2012.