

# Malária

## Malaria

Marcos Boulos\*

**RESUMO:** Este trabalho de revisão objetiva rever aspectos gerais da malária, caracterizando a importância da mesma nos dias de hoje. Malária é a principal doença endêmica existente no mundo com centenas de milhões de casos novos anualmente e com aproximadamente 2 milhões de mortes devidas a ela neste mesmo período. No Brasil representa importante ônus social, principalmente na região amazônica, onde ocorre quase a totalidade dos casos. Após período de incubação variável apresenta quadro clínico caracterizado por “acessos” com calafrio, febre e sudorese na sua forma mais típica, podendo porém cursar com sintomas mais intensos e diversos e até mesmo com ausência de sintomas característicos em regiões de intensa endemicidade. O plasmódio, parasita causador da malária, pode levar a comprometimento diverso no hospedeiro humano na dependência da espécie do mesmo e de características imunes do homem. Estão envolvidos na patogenia da doença alterações decorrentes do processo mecânico de invasão e destruição da hemácia e reação inflamatória devido a participação de citocinas em intensidade maior que a necessária para o controle, com destaque para o FNT-a. O diagnóstico é realizado pela pesquisa direta do hematozoário, e o tratamento vem se modificando devido ao desenvolvimento de resistência do *Plasmodium falciparum* aos diferentes medicamentos. A profilaxia individual é realizada impedindo-se o contato do anofelino com a pele ou através medicamentos em áreas de malária sensível à cloroquina, enquanto que a coletiva é feita com medidas de saneamento, drenagem de coleções de água e emprego de inseticidas de depósito em paredes de casas em regiões endêmicas.

**DESCRITORES:** Malária, doenças endêmicas, literatura de revisão.

## INTRODUÇÃO

### a) Conceito

Malária, doença endêmica veiculada por vetor artrópode, se caracterizando clinicamente em sua forma típica pelo “paroxismo palúdico” (calafrios, febre e sudorese) a intervalos regulares, e que pode apresentar evolução variável na dependência do tipo de parasito (plasmódio) invasor e estado imune específico do hospedeiro<sup>4</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

### a) Distribuição geográfica

A malária, que foi de distribuição universal até meados deste século, apresen-

tou acentuada redução em sua área de transmissão com a campanha de “erradicação” da OMS e com a melhoria das condições de habitação nos países desenvolvidos.

Estima-se que ocorram 160 milhões de casos anuais no mundo com aproximadamente 2 milhões de mortes no mesmo período.

No Brasil, a malária está restrita, em sua grande maioria, a Amazônia, onde ocorrem mais de 99% dos casos. No ano de 1999 foram registrados 632.813 casos de malária mostrando um incremento considerável quando comparado com o ano anterior (471.892 casos)<sup>9</sup>.

Com os dados apontados acima podemos afirmar que a malária é endemia em expansão no país.

### b) O homem

O homem, vítima da malária, é o responsável pela disseminação da mesma. Já que

\* Prof. Titular do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP  
**Endereço para correspondência:** Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 4º andar, ICHC sala 4029 - CEP - 95403-900 - São Paulo -e-mail: dmip.marcosboulos@hcnnet.usp.br

é o único portador da malária humana. O vetor se encontra amplamente distribuído bastando que indivíduos infectados pelo plasmódio transitem por regiões "receptivas" para que ocorra foco de transmissão. As migrações são de grande importância para a disseminação da malária<sup>11,12</sup>.

### c) O meio ambiente

O meio ambiente, onde reside ou trabalha o homem, é de importância decisiva para a transmissão e manutenção da malária. O conhecimento de que os anofelinos (fêmeas) colocam seus ovos e residem em coleções d'água, preferencialmente limpas e de baixa correnteza, é de importância decisiva para a prevenção ou manutenção da endemia. Assim é que, ao construir sua morada em regiões de matas, que necessariamente é feita próxima a coleções hídricas, é fundamental desmatamento próximo a morada e a telagem da casa e uso de mosquiteiros.

## O AGENTE

### b) Ciclo vital

Os plasmódios da malária humana desenvolvem seu ciclo vital em dois hospedeiros: no homem e no anofelino<sup>14</sup>.

#### 1. Ciclo assexuado, endógeno ou esquizogônico (no homem).

No momento da picada, esporozoítos (formas infectantes) alojados nas glândulas salivares do anofelino são inoculados nos capilares subcutâneos e caem na circulação sanguínea do homem, através da qual, 30 a 60 minutos depois, chegam até o fígado. No interior dos hepatócitos os esporozoítos vão multiplicar-se através de processo de reprodução assexuada denominado esquizogonia; esta fase é denominada esquizogonia tecidual, pré-eritrocítica, exoeritrocítica ou apigmentada. No fim da 5,5 a 16 dias, dependendo da espécie do parasita, o esquizonte torna-se maduro; a ruptura da membrana que envolve cada esquizonte maduro (merócito ou rosácea) presente num hepatócito dá origem a milhares de merozoítas, liberados nos sinusóides hepáticos. Alguns esquizontes, no caso de malária por *P. vivax* ou *P. ovale*, po-

dem permanecer latentes no hepatócito (hipnozoítos), que só se romperão meses após, constituindo as "recaídas". Os merozoítas que saem do fígado (assim como os que saem das hemácias, no fim da esquizogonia eritrocítica) não são capazes de penetrar nos hepatócitos, propriedade exclusiva dos esporozoítos. A maioria dos merozoítas – que não são fagocitados nos sinusóides hepáticos – invade as hemácias, iniciando a fase eritrocítica do ciclo assexuado – a esquizonia eritrocítica, secundária ou pigmentada. Cada merozoíta que penetra num glóbulo vermelho diferencia-se na forma em anel do protozoário denominada trofozoíta. Do crescimento do trofozoíta e da divisão do seu núcleo resulta a formação do esquizonte eritrocítico, constituído de 6 a 24 merozoítas, de acordo com a espécie de *Plasmodium*; ao romper-se a hemácia, esses merozoítas vão ficar livres na circulação e penetrar em novos eritrócitos. Alguns poucos merozoítas que penetraram nas hemácias, iniciando a fase eritrocítica do ciclo assexuado, transformam-se em gametócitos masculinos (microgametócitos) ou em gametócitos femininos (macrogametócitos) que constituem as formas sexuais do parasita.

#### 2. Ciclo sexuado, exógeno ou esporogônico (no anofelino).

A fêmea do anofelino que suga o sangue do homem infectado contamina-se com hemácias contendo formas do parasita (trofozoítas, esquizontes e gametócitos); apenas os gametócitos, porém, continuam vivos, dando continuidade ao ciclo vital do *Plasmodium*. Os macrogametócitos e microgametócitos diferenciam-se em macrogametas e microgametas, respectivamente. Cada microgametócito, por exflagelação, dá origem a quatro a oito microgametas. Da fecundação de um macrogameta por um microgameta resulta a formação do zigoto (célula ovo), que dotado de movimentos amebóides (oocineto), desloca-se e fixa-se no epitélio e a membrana basal, do estômago do anofelino, passando a receber o nome de oocisto. Nessa célula ocorre multiplicação por esporogonia; cada oocisto maduro, ao romper-se, libera na hemocele ou cavidade geral do anofelino milhares de esporozoítas, que vão alojar-se em sua maioria nas glândulas salivares do mosquito. Ao picar novo hospedeiro humano, antes de sugar o sangue, esse anofelino vai inocular os

esporozoítas, dando início ao ciclo assexuado do parasita.

O intervalo entre o momento da infecção e o momento a partir do qual os parasitas podem ser detectados no sangue periférico recebe o nome de período pré-patente, cuja duração, para as diferentes espécies de plasmódios, é geralmente um pouco mais curta que a do período de incubação; em mais de 1/3 dos casos, no entanto, é sua duração maior que a do período de incubação ou igual a ela. Período subpatente compreende o intervalo entre a infecção e a presença de parasitas nas hemácias, mas em número insuficiente para serem detectados pelos métodos usuais.

## FISIOPATOLOGIA

### a) Relação parasito-hospedeiro

As alterações fisiológicas da malária iniciam-se com a invasão da hemácia, ou seja, com o início do ciclo eritrocítico.

Com intuito didático, consideraremos as alterações devidas ao aspecto puramente mecânico de invasão e ruptura da hemácia, da obstrução do fluxo sanguíneo, e as alterações indiretas devido a presença de citocinas.

1. Alterações devido a processo mecânico: após a ruptura do hepatócito são liberados merozoítos que invadirão hemácias, causando as alterações clínicas. A primeira diferença entre os plasmódios, que interferirá na evolução clínica, diz respeito a quantidade de merozoítos liberados. Quando a infecção é causada por *P. malariae* cerca de 2000 merozoítos são liberados na circulação, quando for causada por *P. vivax* cerca de 10000 hemácias são invadidas e quando o causador da infecção for o *P. falciparum* cerca de 40000 hemácias são infectadas. Um outro fator de importância é a idade das hemácias infectadas. Na infecção pelo *P. malariae* apenas hemácias velhas são invadidas, na infecção pelo *P. vivax* apenas hemácias jovens são infectadas enquanto na infecção pelo *P. falciparum* podem ser invadidas hemácias de todas as idades. Daí podemos deduzir a pouca agressividade da infecção pelo *P. malariae*, que tem maior importância como causadora de doença autoi-

mune, cronicamente, e a grande agressividade da malária por *P. falciparum*, que pode produzir parasitemia universal, levando a anemia aguda e comprometimento de múltiplos órgãos, principalmente no indivíduo não imune.

Após a invasão da hemácia, existe diminuição da deformidade da mesma levando a bloqueio de vasos, principalmente em nível esplênico, além de poder causar a “desparasitação” da hemácia, contribuindo para a anemia. A capacidade do parasito se ligar às células endoteliais envolve a presença de estruturas na superfície das hemácias parasitadas. A citoaderência está associada a presença de protuberâncias que são deformações da superfície da membrana induzidas pelo *P. falciparum* durante seu desenvolvimento intraeritrocitário (knobs). Entretanto foi mostrado que hemácias parasitadas sem protuberâncias também podem aderir a superfície de outra célula. A adesão parece ser facilitada pela produção de substâncias chamadas adesinas, cujas mais importantes são ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1 e CD36. Como consequência temos diminuição da velocidade da circulação sanguínea, com marginalização e agregação dos glóbulos vermelhos, propiciando a instalação de trombose, isquemia, anóxia e necrose tecidual. Advindo do exposto, ocorrem lesões no endotélio vascular; com aumento da permeabilidade capilar verifica-se a passagem do plasma para o espaço intersticial; quando o comprometimento da parede capilar é muito intenso podem manifestar-se hemorragias<sup>4</sup>.

2. Alterações devidas às citocinas: recentemente tem sido detectado aumento da concentração plasmática do Fator de Necrose Tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) em pacientes com malária por *P. falciparum*. Outras citocinas também estão envolvidas na evolução da malária grave, como a IL-6, IL-8, IL-1, receptor solúvel de IL-2 e GM-GSF além do óxido nítrico. O FNT- $\alpha$  atua de forma direta, através de ação citotóxica sobre as células endoteliais e de forma indireta por indução das moléculas de aderência. O aumento dessas moléculas facilita o fenômeno da citoaderência, que por sua vez aumenta a disfunção endotelial pela obstrução vascular e anóxia tecidual. Por outro lado, alterações hemodinâmicas, hemostáticas e metabólicas podem ampliar os efeitos do FNT- $\alpha$  e a disfunção do endotélio. Esses fatores associados determinam o desenvolvimento da dis-

função de múltiplos órgãos do paciente com malária grave<sup>10</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS

Ao abordarmos os aspectos clínicos da malária, algumas definições necessitam serem detectadas.

*Período de incubação* – Frequentemente o período de incubação para infecção pelo *Plasmodium falciparum* varia de 7 a 11 dias, para o *Plasmodium vivax* de 10 a 14 dias e para o *Plasmodium malariae* de 14 a 28 dias. No caso de infecção induzida por transfusão de sangue e derivados o período de incubação pode variar de 10 horas a 60 dias.

### a) Malária no indivíduo semi-imune<sup>3</sup>

Indivíduo semi-imune é aquele que já teve surtos de malária anteriormente.

Alguns pacientes apresentam sintomas prodromicos alguns dias antes do início da “crise palúdica”. O paciente se sente incomodado, com cefaléia, dores musculares, astenia, anorexia, febre de pequena intensidade e ocasionalmente náuseas e vômitos. Tais sintomas são inespecíficos e surgem em inúmeras outras doenças infecciosas.

O ataque agudo da malária se caracteriza por um conjunto de paroxismos febris que apresentam três períodos: frio, calor e suor. Na maioria dos pacientes com malária os sintomas começam repentinamente com período de frio que na maioria das vezes dura de 15 a 60 minutos. Os sintomas estão relacionados ao brusco aumento de temperatura do corpo e se caracterizam pela sensação de frio intenso, calafrios marcados por tremores generalizados. Podem aparecer cefaléia, náuseas e vômitos. O pulso está fino e acelerado, a pele seca e os lábios cianóticos.

O período de calor dura de 2 a 6 horas e se inicia quando termina os calafrios. O paciente começa a sentir calor que pode se tornar “insuportável”, a face fica hiperemiada, o pulso cheio e a pele seca e quente. Existe uma intensificação da cefaléia e persistência das náuseas e vômitos. Neste período o paciente pode delirar e surgem convulsões principalmente em crianças.

O período de suor dura de 2 a 4 horas. A febre cede em “crise” (rapidamente)

cessando o desconforto. Após cessar o suor, que é intenso, o paciente pode permanecer com discreta cefaléia, exausto, porém relativamente bem.

A duração total do paroxismo é de 6 a 12 horas.

Uma das características do paroxismo palúdico é que ocorre em períodos regulares na dependência do tipo de plasmódio infectante. Assim o paroxismo por *P. falciparum* e *P. vivax* se repete a cada 48 horas (febre terçã) e o por *P. malariae* a cada 72 horas (febre quartã). A regularidade só é válida no caso da infecção se originar de uma só camada de parasitos que terminam sincronicamente sua esquizogonia.

### b) Malária no indivíduo não imune<sup>3</sup>

Os primeiros “ataques” no indivíduo não imune não apresentam típico paroxismo palúdico pois a esquizogonia não é síncrona até que o sistema imune do hospedeiro comece a “reconhecer” as diferentes formas parasitárias. O indivíduo apresenta, geralmente como sintoma único a febre, que pode ser contínua, subcontínua, remitente ou intermitente com remissões. É importante ter em mente que nestes pacientes a malária tem possibilidades maiores de evolução com complicações e que quando os paroxismos ocorrerem em sua forma típica, ou seja, quando ocorrer sincronismo na esquizogonia o paciente pode já estar em situação clínica com complicações.

### c) Malária grave<sup>5,15</sup>

As formas graves e de urgência, com raras exceções, se observam nas infecções produzidas por *P. falciparum*. As formas graves se apresentam no indivíduo não imune, gestantes e crianças. O paroxismo febril não comum. O paciente apresenta febre persistente, podendo não ser muito elevada, e não apresenta calafrios nem sudorese. A cefaléia é intensa, o vômito frequente e ocorre delírio. Geralmente mais de 2% das hemácias encontram-se parasitadas, ocorrendo intensa anemia.

Se o paciente não for conduzido adequadamente pode evoluir para forma de urgência onde acentuam-se os sinais e sintomas, surgindo as complicações. As complicações mais frequentes relacionam-se a comprometimento dos rins, pulmões, cérebro, fígado e sangue.

A seguir listamos itens clínicos que, se observados, devem ser valorizados como de risco para o paciente: alta parasitemia (maior que 2% nos primoinfectados), hipertermia continuada, diminuição da diurese, dispnéia, icterícia, confusão mental (obnubilamento), sinais de sangramento, especial atenção com gestantes.

#### d) Malária na criança<sup>3</sup>

Em crianças maiores que 5 anos de idade, a malária tem a mesma evolução que em adultos. Entretanto em crianças em idade pré-escolar, não se observam os sinais característicos do paroxismo palúdico, levando freqüentemente a erro diagnóstico. Em regiões endêmicas, a malária causada pelo *P. falciparum*, é responsável por alta taxa de mortalidade e morbidade quando ocorre em crianças em idade pré-escolar.

Em regiões hiperendêmicas as crianças comumente não contraem malária nos 2 primeiros meses de vida por possuírem anticorpos maternos, porém após o primeiro ano de vida podem contrai-la em repetidas oportunidades e geralmente tem evolução mais grave quando for causada pelo *P. falciparum*.

Os lactentes geralmente não apresentam paroxismos típicos. Se tornam flácidos e sonolentos, perdem o apetite, tem frio e podem apresentar vômitos e convulsões; a temperatura varia entre 38,5 e 40°C e a febre pode ser contínua, remitente, intermitente ou irregular, posteriormente podem surgir dores abdominais e diarreia. A despeito de não ser achado comum podem surgir hêpato e esplenomegalia. Nas evoluções mais graves surgem icterícia e anemia.

A despeito da malária grave ser quase sempre causada por *P. falciparum* a infecção por *P. vivax* pode também ter evolução grave em crianças (alta taxa de reticulócitos).

#### e) Malária na gestante<sup>3</sup>

Na gestante, a malária pode ter evolução com complicações duas vezes mais freqüentemente que na mulher não gestante. Na primeira metade da gestação se observa taxa de aborto em 30% das oportunidades, enquanto que na segunda metade, existem evidências de imunossupressão materna com evolução mais tormentosa da malária. Entre

os fatores que produziriam a imunossupressão estão os níveis aumentados de esteróides supra-renais, gonadotrofina corioplacentária e de alfa feto proteína.

Uma gestante pode ter parasitemia 10 vezes mais elevada que a não gestante provavelmente devido a imunossupressão, principalmente na primo-infectada, favorecendo a evolução grave.

Clinicamente a evolução não difere na gestante com malária, porém há maior predisposição para toxemia gravídica com pré-eclâmpsia e eclâmpsia. A infecção com anemia na gestante, está associada com aborto, parto prematuro e recém-nascido de baixo peso.

#### h) Síndrome da esplenomegalia tropical (baço hiperreativo da malária)<sup>8</sup>

Esta síndrome, encontrada em regiões endêmicas, se caracteriza por marcada esplenomegalia, ausência de parasitos no sangue periférico, níveis de IgM sérico elevados, níveis de anticorpos anti-maláricos (IgG) elevados e boa resposta a quimioprophilaxia anti-malárica prolongada.

Como mecanismo patogênico se tem sugerido a existência de defeito nas células supressoras, originando a ativação policlonal de linfócitos B, que por sua vez também poderiam ser induzidas por mitógeno associado ao parasito.

## DIAGNÓSTICO

Quando nos deparamos com um paciente onde a malária pode ser a causa de sua doença, precisamos ter a seguinte linha de raciocínio:

**a) Epidemiológico** – Provém o paciente de região onde a malária incide endemicamente? ou, ocorre malária, mesmo esporadicamente na região de onde procede o paciente? ou foi submetido a transfusão de sangue ou derivados nos últimos 2 meses? ou ainda, é o paciente toxicômano por via parenteral?

Em todas as eventualidades acima, em ordem decrescente de importância, o paciente pode ter adquirido malária, existindo portanto, possibilidade epidemiológica de sua ocorrência.

**b) Clínico** – Está o paciente febril?

A presença de febre, mesmo isoladamente, pode ser o único sintoma da malária, principalmente no paciente primo-infectado. É óbvio que a presença do paroxismo palúdico típico (calafrios, calor e suor) é bastante sugestivo do diagnóstico de malária quando associado a epidemiologia compatível.

**c) Laboratorial** – Feita a presunção epidemiológica e clínica necessitamos agora confirmar o diagnóstico através exames laboratoriais.

1. Inespecífico: poucas são as alterações observadas aos exames complementares, na malária não complicada.

Nos casos graves, de comprometimento sistêmico múltiplo, as alterações laboratoriais estão na dependência do órgão (sistema) mais envolvido. Por exemplo, quando se observa insuficiência renal, observa-se elevação dos níveis de uréia e creatinina séricas, e alterações eletrolíticas com hipercalemia; as alterações desses exames devem ser monitorizadas para adequada condução do caso. Na insuficiência respiratória, podemos encontrar infiltrado difuso ao raio x de tórax, e mesmo sinais de edema, a gasometria arterial mostra diminuição da pressão parcial de oxigênio e de bicarbonato. A concentração sérica das enzimas hepáticas (amino transferases) está normal ou discretamente elevada, enquanto que as bilirrubinas se elevam na dependência da intensidade de hemólise e do comprometimento hepático. A concentração plasmática de albumina tende a decrescer pelo hipermetabolismo encontrado nos casos mais graves<sup>4</sup>.

2. Específico: consiste na identificação do parasito ou de anticorpos no sangue periférico.

• direto – é a observação do parasito por hemoscopia. Os métodos tradicionalmente empregados para tal fim são a gota espessa e o esfregaço. São métodos de realização simples, que necessitam apenas de lâmina onde se coloca uma gota de sangue, geralmente por punção digital, corando-se por Giemsa (Leishman) e a seguir observa-se com objetiva de imersão. Os parasitos corados, nas suas diferentes formas podem ser observados no interior das hemácias. Três questões devem ser respondidas ao se observar “formas suspeitas” no interior de uma hemácia: é um plasmódio? Quantos plasmódios exis-

tem na amostra analisada? Estão as formas observadas dentro do padrão de variação esperada para a espécie em questão? A resposta para estas questões só é conseguida por indivíduo bem treinado, sendo esta a maior limitação deste teste direto (depende do observador).

Tentativas de melhorar o diagnóstico direto tem sido feitas, sendo que a técnica do QBC (quantitative buffy coat) que emprega capilar e coloração com acridina orange, tem se mostrado como muito promissora pela maior sensibilidade obtida<sup>17</sup>.

• indireto – consiste na demonstração da presença de anticorpos específicos contra plasmódio no soro de indivíduos, ou para diagnóstico de infecção ou, mais freqüentemente, para inquéritos sorológicos ou ainda com intuito de triagem de doadores de sangue. A presença de anticorpos específicos não se correlaciona com infecção em atividade já que esses podem permanecer no soro do paciente até vários anos após a infecção palúdica, principalmente se ele tiver tido mais de uma infecção. A tentativa de demonstrar infecção aguda através anticorpos do tipo IgM não tem tido a mesma correlação que em outras infecções, porém mesmo se o diagnóstico sorológico de infecção aguda fosse bastante sensível e específico seria de pequeno valor prático devido o tempo necessário para a realização do teste e o custo mais elevado do mesmo.

Dentre as provas sorológicas mais empregadas em avaliações sorológicas destacamos a de imunofluorescência indireta (IFI), a imunoenzimática, a de aglutinação e a de precipitação<sup>1</sup>.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

As doenças que mais comumente podem ser confundidas com o paroxismo da malária em sua forma típica são aquelas acompanhadas de bacteremia, como septicemias, pielonefrite aguda, febre tifóide, entre outras. Nas formas de complicações, o diagnóstico diferencial está na dependência do órgão acometido, podendo ser confundida com hepatite por vírus, febre amarela, leptospirose, encefalites, entre outros. O diagnóstico diferencial mais difícil, e também o que merece maior cuidado é o de febre alta contínua que é freqüente no paciente não

imune com malária, sendo aqui destacadas todas as infecções, principalmente as bacterianas como pneumonias, septicemias, etc<sup>4</sup>.

## TRATAMENTO DA MALÁRIA

O objetivo imediato do tratamento da malária é abolir o ciclo de reprodução sanguínea do parasita responsável pelas manifestações clínicas agudas da doença e pelas eventuais complicações. Além desse objetivo o tratamento visa impedir as recidivas da infecção e eliminar os gametócitos, afetando desse modo a cadeia de transmissão da parasitose.

Idealmente, devemos utilizar medicamentos que atuem nas diferentes fases do ciclo ou associações de medicamentos.

### 1. Malária por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*

Para estes tipos de infecção necessitamos de medicamentos que atuem tanto na fase eritrocítica como na pré-eritrocítica.

As 4-aminoquinoleínas (cloroquina e amodiaquina) continuam sendo as drogas de escolha para tratar a fase eritrocítica do *P. vivax* e *P. ovale*, sendo que só recentemente foram descritas infecções pelo *P. vivax* que não foram curadas por estes medicamentos. A cloroquina, quando usada por via oral, é de baixa toxicidade.

A dose de 4-aminoquinoleínicos empregada é de 25mg/kg de peso dividida em quatro tomadas: 10mg/kg no início, 5mg/kg 6, 24 e 48 horas após. Operacionalmente tem sido empregado 10mg/kg de início e 7,5mg/kg 24 e 48 horas após, sem grande prejuízo. A drágea das apresentações comerciais de cloroquina ou amodiaquina contém 150mg de substância base<sup>4</sup>.

Os 4-aminoquinoleínicos também atuam nos gametócitos do *P. vivax*.

Os medicamentos que atuam na fase exoeritrocítica pertencem aos grupos dos 8-aminoquinoleínicos, cujo representante único disponível é a primaquina. A primaquina é tóxica para a medula óssea, não devendo ser administrada em crianças pequenas (menores que 6 meses) e gestantes.

A dose recomendada de primaquina é de 0,25mg/kg/dia (15mg para adultos), durante 14 dias seguidos. É necessário des-

tacar a possibilidade de falha terapêutica a despeito do esquema completo de primaquina (8 a 24% em nosso meio), ocasionando recaídas (6).

### 2. Malária por *Plasmodium falciparum*

Quando nos deparamos com um caso de malária por *P. falciparum* devemos ficar atentos para a possibilidade maior de complicações, principalmente entre primo-infectados.

Pelo fato de o *P. falciparum* não apresentar ciclo exoeritrocítico secundário torna-se desnecessário o emprego de medicamentos que atuem nessa fase.

Com intuito didático e para melhor uniformizar este item, o subdividiremos em 4 sub-ítens:

**A) Malária não grave** – duas são as alternativas utilizadas para tratar malária por *P. falciparum* ambulatorialmente: a. *Sulfato de quinino*, na dose de 30mg/kg/dia durante 3 dias e *tetraciclina*, na dose de 1,5g/dia durante 7 dias, ambos em 3 tomadas diárias. Essa associação é bastante eficaz (mais de 90% de cura) porém tem como maior inconveniente a baixa operacionalidade (tratamento por 1 semana), dificultando sua utilização, principalmente em regiões endêmicas. A doxiciclina e a clindamicina podem substituir a tetraciclina sem prejuízos. b. *Mefloquina*, na dose de 15 a 20mg/kg em uma ou duas tomadas é, indiscutivelmente o medicamento de melhor atuação, tanto pode ser empregado em dose única (em uma ou duas tomadas) como pelo fato de levar a rápido desaparecimento da parasitemia assexuada. Um dos inconvenientes do emprego da mefloquina é o fato de ter vida média bastante prolongada (superior a 20 dias), dificultando seu emprego em região de transmissão pela possibilidade de induzir a resistência.

Como já vimos, é desnecessário a utilização de esquizotocida tecidual neste tipo de malária, porém a primaquina é empregada em dose única de 45mg para adultos como gametocitocida (2,16).

**B) Malária grave** (16, 18) – ao lado da necessidade de rápida negatificação do parasitemia, na malária por *P. falciparum* é fundamental controlar as complicações, pois não raramente o paciente pode evoluir desfavoravelmente a despeito da ausência de parasitas circulantes.

a. *Tratamento etiológico*: os esquemas que produzem negatificação mais rápida da parasitemia são aqueles com os derivados da artemisinina. O artesunato, por via venosa, na dose de 1mg/kg nos momentos, 0, 4, 12 e 24 horas, ou o artemeter, por via intra muscular, na dose de 1,6mg a cada 12 horas no primeiro dia e a cada 24 horas a partir daí até o quinto dia, podem levar a rápida diminuição da parasitemia. Um fato observado e que merece destaque é a alta taxa de recrudescência observada com os esquemas citados, sendo prática fazer tratamento seqüencial com outra droga por via oral (ex. mefloquina).

Esquema alternativo, na indisponibilidade dos derivados da artemisinina, é a associação de cloridrato de quinino, por via venosa, na dose de 30mg/kg/dia, e clindamicina, por via venosa, na dose de 20mg/kg/dia, até o paciente poder receber medicamento por via oral.

Quando não dispomos de esquizotônicas sangüíneas rápidos, na ausência de boas drogas para tratar malária grave, podemos utilizar como método de exceção, a exsangüíneo-transfusão (hemofereze).

b. *Conduta de manutenção*: simultaneamente à condução do tratamento etiológico, necessitamos monitorizar as complicações existentes e cuidar das mesmas, se possível em unidades de tratamento intensivo, até que se extinga o processo de hipermetabolismo da malária com o paciente retornando a seu estado de normalidade.

Inicialmente o paciente deve ser monitorizado quanto a seu equilíbrio hidro-eletrolítico, se possível através cateteres centrais (Swan-Ganz ou PVC), procurando evitar a sobrecarga hídrica tão comum no paciente hemodinamicamente instável e freqüentemente responsável por evoluções desfavoráveis. Temos que estar atentos para não administrar excesso de líquido.

A abordagem para as mais correntes complicações são: I) **Hipoglicemia** – sempre pensar em hipoglicemia quando o paciente apresentar alteração cerebral e coma, pela grande freqüência de sua ocorrência; na presença de hipoglicemia detectável ou quando não pudemos medir a glicemia porém o paciente se encontra em coma, administra-se glicose a 50% em bolo, seguido de soro glicosado a 5 ou 10% continuamente. A hipoglicemia é mais acentuada e grave em pacientes medicados com quinino e em gestan-

tes. II) **Anemia grave** – lembrar que só devemos indicar sangue quando houver risco para oxigenação cerebral, devido a possibilidade de haver aumento da parasitemia após a transfusão; indica-se concentrado de hemácias ou sangue quando o hematócrito for menor que 20% e/ou a hemoglobina menor que 5g%. III) **Insuficiência renal** – o primeiro passo é determinar se a oligúria (anúria) é devida a desidratação (insuficiência pré-renal), cuja correção se faz apenas com hidratação, ou devida a lesão renal; devemos fazer rigoroso balanço hidro-eletrolítico e monitorizar a uréia e creatinina séricas. Quando o paciente está em fase de instalação da insuficiência renal com diminuição progressiva da diurese a despeito de estar convenientemente hidratado, administra-se furosemida, em quantidades crescentes de 40 a 200mg a cada 30 minutos. Se não se instalar a diurese deve-se pensar em diálise precoce que além de objetivar a diminuição da uremia, pode evitar sobrecarga hídrica com conseqüente dano para o pulmão (7). IV) **Insuficiência respiratória (edema agudo de pulmão)** – esta é, sem dúvida, a complicação mais grave, pela rapidez de instalação e dificuldades de abordagem; nunca manter o paciente hiperhidratado, para evitar extravasamento de líquido para os alvéolos; na vigência de insuficiência renal concomitante (observação comum), iniciar o procedimento dialítico precocemente; sem retardo, submeter o paciente a entubação oro-traqueal, e se necessário à ventilação mecânica, para melhor assistência ventilatória, quando a pressão parcial de oxigênio cair para 50mmHg e/ou quando a freqüência respiratória se elevar consideravelmente (35 a 40/minuto). Se houver instalação de edema agudo, manter o paciente em decúbito elevado, administrar furosemida e, se necessário, realizar “sangria”. V) **Malária cerebral** – o tratamento do coma malárico é semelhante ao de outras etiologias, o paciente deve ser mantido em decúbito lateral para evitar a aspiração de vômitos, seu posicionamento deve ser mudado freqüentemente para evitar escaras, o nível de consciência deve ser avaliado com freqüência; quando houver convulsões administra-se fenobarbital ou benzodiazepínicos. VI) **Choque** – pode ser decorrente de hipovolemia, edema pulmonar ou septicemia; a hipovolemia deve ser corrigida com expansor plasmático, com atenção para evitar a hiperhidratação; se houver suspeita de septicemia,

investigar, e iniciar a terapêutica com amplo esquema de antimicrobianos.

### 3. Malária por *Plasmodium malariae*

O tratamento da malária por *P. malariae*, a exemplo da malária por *P. falciparum*, se reduz ao emprego de medicamentos que atuam nas formas eritrocíticas, já que não existe forma exoeritrocítica secundária na malária por esta espécie.

O medicamento por excelência para tratar malária por *P. malariae* é a cloroquina, nas mesmas doses preconizadas para malária por *P. vivax*. Não há referência de resistência do *P. malariae* à cloroquina.

### 4. Tratamento da criança

As crianças com malária são tratadas com esquemas iguais que para adultos com a exceção de drogas que interferem na osteogênese como a tetraciclina, que devem ser evitadas até os 8 anos de vida.

O tratamento de malária por *P. falciparum* não grave em crianças deve ser feito com a utilização de sulfato de quinino, isoladamente, na dose de 10mg/kg/dose a cada 8 horas por período de 10 dias.

### 5. Tratamento da gestante

Se possível a gestante com malária deve ser hospitalizada para permitir atenção diferenciada.

Deve-se evitar o emprego de primaquina, tetraciclina, mefloquina e derivados da artemisinina. Os derivados da artemisinina são empregados em casos graves de risco de vida.

Para infecções por *P. vivax* utilizamos apenas a cloroquina em doses habituais. A paciente pode ter várias recaídas pelo não uso da primaquina, sendo que então devemos retratá-la apenas com a cloroquina. Nas infecções pelo *P. falciparum* utilizamos o quinino isoladamente ou em associação com a clindamicina nas mesmas doses preconizadas anteriormente<sup>4</sup>.

## PROFILAXIA<sup>13</sup>

Como em todas as outras doenças infecciosas, a profilaxia é a maneira mais sim-

ples, segura, barata e que poupa perda de dias (semanas) do convívio social e evita a morte. Dividiremos esta abordagem em: profilaxia individual e coletiva.

#### a) Individual

Várias são as abordagens propostas ao indivíduo que manterá contato com região de transmissão de malária.

1. quimioprofilaxia: consiste na administração de medicamentos para evitar a infecção (doença).

Devido a elevada taxa de resistência do *P. falciparum* aos diferentes medicamentos, e à toxicidade da maioria desses, não é habitual preconizar quimioprofiláticos a indivíduos que viagem para regiões onde existe malária por *P. falciparum* resistente. A única droga que pode ter eficácia nessa situação é a mefloquina, que pode contudo falhar, além de facilitar a disseminação de resistência a esse medicamento.

2. Profilaxia de contato: consiste em evitar que o mosquito tenha contato com a pele do homem, evitando a infecção.

Devido a pouca segurança de quimioprofiláticos no Brasil, este método tem sido de eleição para proteger o indivíduo que se desloca para regiões endêmicas de malária.

Lembrar que o *Anopheles darlingi* tem hábitos noturnos, saindo para o repasto ao entardecer e não se alimenta durante o dia. Devido a isto, uma das maneiras de evitar contato com o anofelino é, após o entardecer, evitar proximidades de "criadouros" (águas limpas e com pequena correnteza), ou utilizar, nesse período repelentes nas áreas expostas do corpo, ou ainda cobrir a maior parte do corpo com roupas.

3. Imunização: não existe, até o momento, nenhum produto vacinal eficaz contra a malária.

#### b) Coletiva

É a tentativa de proteger a sociedade da endemia que a assola. Podemos ter as seguintes abordagens:

1. Combate ao vetor adulto: É realizado através a borrifação da parede dos domicílios da região endêmica com inseticida de depósito. Tal ação procura agir sobre o mosquito adulto e se baseia no fato do mosquito pousar na parede após o repasto sanguíneo. O inseticida empregado em nosso meio é o DDT.

2. Combate às larvas: Através larvicidas. Pouco utilizado em regiões endêmicas devido as dimensões continentais de nossos rios onde prolifera o mosquito.

Algumas abordagens diferenciadas tem sido propostas como o controle biológico através bacilos.

3. Saneamento básico: Medidas de saneamento básico são fundamentais para evitar a formação de regiões alagadas, principalmente após chuvas. A drenagem dessas coleções e dos pequenos rios talvez seja a mais eficaz abordagem para evitar a proliferação de mosquitos.

4. Melhoria das condições de habitação: As habitações improvisadas são muito frequentes em regiões endêmicas de malária no Brasil. Frequentemente o migrante vive por períodos prolongados acampado, em barracas, em íntimo contato com o anofelino, sem nenhuma medida de proteção contra o mosquito.

5. Educação: O conhecimento de como a malária se transmite, os meios de proteção, os hábitos do mosquito, são, entre outras, informações fundamentais para quem vai ter contato mais prolongado com regiões endêmicas de malária.

Boulos, M.: Malária. *Rev Med, São Paulo*, 79(1):1-11, jan./fev., 2000.

**ABSTRACT:** This review intends to show general aspects of malaria and emphasize its importance nowadays. Malaria is the main endemic disease in the world with hundreds of millions new cases per year and more than 2 millions deaths in the same period of time. In Brazil, malaria is a important social illness, with main occurrence in Amazon region. The disease is characterized by a paroxysm with shiver, fever and sudoresis in its clinical characteristic manifestation, but with variations according to *Plasmodium* specie and previous immunity of the human being. The pathogenicity is dependent of mechanical erythrocyte destruction and the overproduction of key inflammatory mediators with emphasis to TNF. Diagnosis is obtained by direct vision of the parasite and the treatment change according to resistance pattern of *Plasmodium falciparum* to different drugs. To individual prophylaxis is recommended use of repellents and/or chemoprophylaxis and its important engineering measures to drain water and sometimes DDT in walls of houses in hyperendemic region.

**KEYWORDS:** Malaria, endemic diseases, review literature.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AVILA, S.L.M.; LEANDRO, M.C.; CARVALHO, N.B. et al. – Evaluation of different methods for Plasmodia detection, in well defined population groups in an endemic area of Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, **36**:157, 1994.
2. BARATA, L.C.B.; BOULOS, M. & DUTRA, A.P. – Emprego da associação tetraciclina e quinino no tratamento da malária causada pelo Plasmodium falciparum. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, **19**:135, 1986.
3. BOULOS, M. – Clínica de la infección malarica. In *Diagnóstico de malaria*. Publicación científica N° 512. OPS. Washington, 1988.
4. BOULOS, M. – Malária. In Amato Neto, V. & Baldy, J.L.S. (Ed.): *Doenças Transmissíveis*. 3ª ed. Sarvier. São Paulo, 1989.
5. BOULOS, M. – Clinical picture of severe malaria. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, **34** (suppl. 9):S41, 1992.
6. BOULOS, M.; AMATO NETO, V.; DUTRA, A.P. et al. – Análise da frequência de recaídas de malária por *P. vivax* em região não endêmica (São Paulo, Brasil). *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, **33**:143, 1991.
7. BOONPUCKNAVIG, V. & SITPRIJA, V. – Renal disease in acute Plasmodium falciparum infection in man. *Kidney Intern.*, **16**:44, 1979.
8. CRANE, G.G. – Hyperreactive malarious splenomegaly (tropical splenomegaly syndrome). *Parasitol. today*, **2**:4, 1986.
9. Fundação Nacional da Saúde - Avaliação epidemiológica da malária, segundo o local de diagnóstico, Brasil, 1998 e 1999. Documento, junho de 2000.
10. GRAU, G.E.; PIGUET, P.F. & LAMBERT, P.H. – Immunopathology of malaria: role of cytokine production and adhesion molecules. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*,

- Rio de Janeiro, **87** (suppl. V):95, 1992.
11. MCGREEVY, P.B.; DIETZE, R.; PRATA, A. & HEMBREE, S.C. – Effects of immigration on the prevalence of malaria in rural areas of the Amazon basin of Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, **84**:485, 1989.
  12. MARQUES, A.C. – Human migration and the spread of malaria in Brazil. *Parasitol. today*, **3**:166, 1987.
  13. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD – Epidemiologia y control de la malaria causada por *P. falciparum* en las Américas. Publicación Científica N° 471. Washington, 1984.
  14. REY, L. – Parasitologia. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1973.
  15. WHITE, N.J. – Clinical and pathological aspects of severe malaria. *Acta Leidensia*, **56**:27, 1987.
  16. WHITE, N.J. – The treatment of malaria. *The New England Journal of Medicine*, **335**:800, 1996.
  17. WONGSRICHANALAI, C. et al. – Acridine orange fluorescent microscopy and the detection of malaria in populations with low-density parasitaemia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **44**:17, 1991.
  18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. – The role of artemisinin and its derivatives in the current treatment of malaria. Report of an informal consultation. WHO, Geneva, 1994-1995.
- Recebido para publicação em 01.11.1999  
Aceito para publicação em 01.01.2000

## LIVRARIA CIENTÍFICA ERNESTO REICHMANN

Desde 1936

Medicina • Odontologia • Farmácia • Ciências Afins  
Livros Importados e Nacionais (também aceitamos encomendas)

**Agora mais perto de você**

### MATRIZ

Rua Dom José de Barros, 168 – 6º andar  
(Metrô República)  
Tel.: 255-1342 – 255-4325 – 214-3167  
Tel/Fax: 255-7501  
CEP 01038-100

### FILIAL VILA MARIANA

Rua Napoleão de Barros, 639  
(esquina com Rua Borges Lagoa)  
Tel/Fax: 575-3194  
CEP 04024-000

VENHA NOS VISITAR