

Volume I



PARASITOS FANTÁSTICOS

E ONDE HABITAM

*Atualização das
parasitoses no Brasil*



PARASITOS FANTÁSTICOS E ONDE HABITAM

Atualização das parasitoses no Brasil

Volume I

Coordenação e Supervisão geral

Profa. Dra. Fabiana Brandão

Coordenação do projeto

Profa. Dra. Fabiana Brandão

Profa. Dra. Tanise Vendruscolo Dalmolin

Natália Lopes de Freitas (Bacharel)

Pedro Ricardo G. Azevedo

Revisão da obra

Natália Lopes de Freitas

Pedro Ricardo G. Azevedo

Thássia Almeida de Oliveira

Edição da obra

Natália Lopes de Freitas

Fabiana Brandão

Capa

Letícia França Pereira

Wendy Adriana Abreu dos Anjos

Ilustrações da Capa

Wendy Adriana Abreu dos Anjos

Ilustrações dos capítulos:

Ana Cecília de Oliveira Souza

Camila Yamamoto Rodrigues

Isabela Moreira Santos

Jéssica Weschenfelder Ferreira

Letícia França Pereira

Lucas Luiz de Deus Adão

Mapas Conceituais

Alunas responsáveis pela produção do mapa conceitual referente a doença de Chagas, produzido durante a disciplina de Diagnóstico Laboratorial em Parasitologia Clínica: Ana Cecília de O. Souza, Brenda de Souza Moreno, Camila Gabrielle dos Santos, Jéssica W. Ferreira, Letícia Guimarães C. Moreira, Lívia Stéffany X. Soares e Letícia de Almeida Nascimento

Estudantes

Ana Cecília de Oliveira Souza

Beatriz Martins Ferraris

Camila Yamamoto Rodrigues

Isabela Moreira Santos

Jéssica Weschenfelder Ferreira

Letícia França Pereira

Lucas Luiz de Deus Adão

Pedro Ricardo G. Azevedo

Thássia Almeida de Oliveira

Profissional da área da saúde

Natália Lopes de Freitas (Bacharel em Farmácia)

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília
Rhuama Barbosa do Carmo - CRB 1/3060

P223 Parasitos fantásticos e onde habitam : atualização das parasitoses
no Brasil / Fabiana Brandão, coordenadora e supervisora. –
Brasília : Universidade de Brasília, 2022.

v.

Disponível em ebook
Inclui bibliografia.

ISBN 978-65-00-38846-6 (v. 1).

1. Parasitologia médica. 2. Doenças Negligenciadas. 3. Doença
de Chagas 4. Malária 5. *Urbanorum* sp I. Brandão, Fabiana
(coord.).

CDU 616.99

APRESENTAÇÃO

Olá,

Que prazer imenso ter vocês como leitores. Esperamos que aproveitem o **Volume I** desta obra produzida com muita dedicação e carinho.

Se nos permitirem, gostaríamos de contextualizar como surgiu a ideia deste Ebook sobre parasitos endêmicos e /ou emergentes no Brasil.

Inicialmente, precisamos apresentar a você leitor um “pouquinho” do projeto “**SuperBug.UnB**”, que nos enche de orgulho e conquistas.

Era uma vez dois alunos inquietos que começaram um diálogo com as professoras de Parasitologia e Microbiologia do curso de Farmácia da Universidade de Brasília (UnB). Na época, enfatizavam o quão importante seria encontrar formas acessíveis de divulgação científica, empregando termos populares e visualizações simples de temas complexos; o que vem ao encontro da alma do que denominamos extensão universitária. Assim nasceu a ideia de usar as mídias sociais para a divulgação de produtos acadêmicos criados por alunos.

Tudo isso se desenvolveu em meio a pandemia do século, a COVID-19. A necessidade de inovar a forma de ensinar nas universidades públicas levou a produção de atividades mais interativas, nas quais o aluno passou a ser agente do aprendizado e não somente observador passivo. A produção acadêmica dos alunos passa, então, a ser a produção que “alimenta” o projeto, levando o ensino/aprendizado de forma acessível à comunidade, capacitando as pessoas que acessam nosso conteúdo. Em paralelo, resulta nos estudantes fixação e aprimoramento dos conhecimentos adquiridos em sala de aula.

Assim “nasceu” o projeto “**SuperBug.UnB**”, que desde então vem alcançando vãos altos, propiciando o crescimento intelectual dos alunos com a produção de *posts* para o Instagram, “conversas” com parasitos ([Microbioscast](#)) nas redes de *streaming* de Podcasts, produção de artigos científicos publicados em revistas indexadas com Qualis CAPES, além dos portfólios que contribuíram para a curadoria deste primeiro volume dedicado a parasitologia, área sabidamente negligenciada.

No tocante ao eixo ensino, o projeto incentiva os estudantes das disciplinas de Diagnóstico Laboratorial em Microbiologia Clínica, Diagnóstico Laboratorial em Parasitologia Clínica e Fundamentos em Parasitologia, exercitarem a criatividade e desenvolver o método científico, inserindo nas disciplinas extensão e pesquisa, sobre todo o conteúdo abordado nas aulas.

Os produtos acadêmicos gerados são divulgados sem fins lucrativos e são frutos da aplicação de metodologias ativas de ensino, baseadas em referências mundias sobre formas de inovar e fixar conhecimento na área da saúde. Desta forma a criatividade é estimulada, por sua vez resulta na aplicação do método científico. Concomitantemente, há compartilhamento de saberes por meio da divulgação científica, para além da Universidade, buscando alcançar de forma democrática, gratuita e criativa todas as classes sociais.

O "[SuperBug.UnB](#)" vem ao encontro da era digital e oportuniza que o eixo ensino-aprendizado seja inovador e engajado com as novas tecnologias de propagar informação e conhecimento.

PREFÁCIO

Esta obra foi desenvolvida por estudantes do curso de Farmácia, da Faculdade de Saúde - Universidade de Brasília - sob a supervisão da profa. Dra. Fabiana Brandão. Este livro é resultado de uma criteriosa curadoria dos projetos de pesquisa realizados durante o desenvolvimento da disciplina de Fundamentos de Parasitologia Médica. Vale destacar que esta obra é também fruto de metodologia ativa de ensino, onde o estudante, ao final do curso, desenvolve uma pesquisa “aprofundada” acerca de um parasito, buscando revisitar e analisar dados recentes.

Trata-se de um compilado de informações que abrangem desde a biologia dos parasitos focos do estudo, até atualizações de dados epidemiológicos em fontes governamentais. Para elaboração da obra foram consultados livros tradicionalmente empregados no ensino de parasitologia humana, artigos científicos nacionais e internacionais, boletins epidemiológicos, além de material didático das aulas ministradas pelas docentes Fabiana Brandão e Tanise Dalmolin.

O **Volume I** do Ebook “**PARASITOS FANTÁSTICOS E ONDE HABITAM - Atualização das parasitoses no Brasil**” elucida aspectos relevantes das doenças parasitárias endêmicas ou emergentes no Brasil, como informações científicas acerca da biologia, patogênese, epidemiologia atualizada, tratamento e prevenção.

As doenças aqui discutidas estão relacionadas, particularmente, às populações de baixa renda com acesso limitado aos serviços de saúde, baixa escolaridade, logo, apresentando diagnóstico e tratamento demorado.

Para o volume, foram selecionadas parasitoses endêmicas (Doença de Chagas), com elevada incidência (Malária) e emergentes (*Urbanorum* spp).

AGRADECIMENTOS

Como agradecer a todos? Essa pergunta ficou na nossa cabeça no momento em que criamos este projeto.

É interessante refletir sobre dons que acreditamos serem dados por Deus. Nesta obra foi possível ver “a mão de DEUS” em cada passo: nos capacitando com criatividade para pensar e executar este projeto, iluminou com sabedoria e altruísmo nossos alunos, que executaram com excelência mais esta tarefa/produção acadêmica.

“Dê instruções a um homem sábio e ele será ainda mais sábio, ensine um homem justo e ele aumentará seu aprendizado.” (Texto adaptado de Provérbios 9:9)

Agradecemos, imensuravelmente, à Professora Doutora Tanise Dalmolin Vendruscolo por abraçar essa ideia e aceitar fazer parte desse projeto, orientando os alunos e nos ajudando na produção de ciência!

Agradecemos, imensuravelmente, aos estudantes: Ana Cecília de O. Souza, Beatriz Martins Ferraris, Camila Yamamoto Rodrigues, Isabela Moreira Santos, Jéssica Weschenfelder Ferreira, Letícia França Pereira, Lucas Luiz de Deus Adão, Natália Lopes de Freitas, Pedro Ricardo G. Azevedo e Thássia Almeida de Oliveira

Agradecemos, carinhosamente, a você que escolheu dedicar um tempo e aprender com este livro. Esperamos superar suas expectativas e desmistificar a ciência.

Cordialmente,

Profa. Fabiana Brandão e Natália Freitas.

SOBRE OS AUTORES



Fabiana Brandão Alves Silva.

Professora Adjunto do Departamento de Farmácia, área de Análises Clínicas, Faculdade de Saúde - Universidade de Brasília - UnB.

Servidora Pública Federal.

Membro do programa de pós-graduação em Medicina Tropical da UnB.

Membro do comitê científico da Associação de Biomédicos do Distrito Federal.

Bacharel em Biomedicina pelas Faculdades Unidas do Norte de Minas (2009). Possui mestrado em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (2010 - 2012) com ênfase em mecanismos de regulação gênica no protozoário *Trypanosoma cruzi*.

Doutorado em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (2012 - 2016), com período de estudos de um ano na DUKE University - USA (2015-2016), onde se especializou em mecanismos de Virulência e Regulação Epigenética em patógenos

humanos, no desenvolvimento de abordagens terapêuticas.

Pós-doutorado pela Universidade de Brasília (2017- 2018) - estudos sobre plasticidade fenotípica e patogenicidade em fungos negros e na interação patógeno-hospedeiro.

Projetos de pesquisa voltados para as áreas de:

- Doenças Infecciosas,
- Mecanismos Epigenéticos relacionados ao desenvolvimento de doenças,
- Mecanismos da interação patógeno-hospedeiro,
- Pesquisas de novas abordagens terapêuticas.

A professora Fabiana Brandão é apaixonada pela docência e pesquisa. Ainda, uma entusiasta de tecnologia e divulgação científica empregando linguagem popular e metodologias ativas de ensino.

fabianabrandao@unb.br. / <https://orcid.org/0000-0001-8358-8062>.



Ana Cecília de O. Souza.

Estudante de graduação do 8º semestre do curso de Farmácia (Bacharelado) na Universidade de Brasília (UnB).

Possui experiência acadêmica como monitora da disciplina de "Assistência Farmacêutica 2" e "Elementos de Fisiologia 1" na Universidade de Brasília (UnB). Foi membro da Diretoria de Marketing, Comunicação e de Produtos da Associação Atlética Acadêmica de Farmácia - AAAFUnB (2019-2021). Atuou como voluntária na vacinação contra COVID-19 realizada pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal (2021), realizou estágios extracurriculares na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2018-2020) no setor de regulamentação de AFE/AE e no Hospital Santa Lúcia Norte na

farmácia oncológica (2020-2021). Atualmente faz parte do Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Universidade de Brasília (LEFAR) como aluno extensionista do projeto "Farmácia Baseada em Evidências: Elaboração e Implantação de Diretrizes Clínicas para o Cuidado Farmacêutico em problemas de saúde autolimitados", coordenado pelo Prof. Dr. Rafael Santos Santana e atua como estagiária na área de hematologia do Laboratório Sabin. anacecilia220216@gmail.com. / <https://orcid.org/0000-0002-5609-3862>.



Beatriz Martins Ferraris

Estudante do 9º semestre do curso de Farmácia (Bacharelado) na Universidade de Brasília (UnB). Possui experiência acadêmica como estagiária no Laboratório de Produtos Naturais da Universidade de Brasília (LaProNat), concluindo dois Projetos de Iniciação Científica (2018- 2020). Também como monitora Extensionista na atividade “Museu de Anatomia Humana da UnB e a interação com a Sociedade” no Museu de Anatomia da UnB (2017). Atuou como voluntária na vacinação contra COVID-19 realizada pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal (2021). Atualmente realiza estágio extracurricular na Agência Nacional de Vigilância Sanitária no setor de Farmacovigilância.

beatriz.ferraris@gmail.com. / <https://orcid.org/0000-0003-2319-6731>.

6731.



Camila Yamamoto Rodrigues.

Estudante de graduação cursando o 7º semestre de Farmácia, Faculdade de Saúde - Universidade de Brasília - UnB.

Experiência como monitora nas disciplinas Matemática 1 (2019), Vigilância Sanitária Aplicada à Farmácia (2020) e Biologia Estrutural dos Sistemas (2021). Extensionista na atividade “Museu de Anatomia Humana da UnB e a interação com a Sociedade” (2020). Foi membro da Diretoria Executiva da Associação de Estudantes de Farmácia do Distrito Federal - AEFar-DF (2021). Diretora de Marketing na Liga Acadêmica de Farmácia e Semiologia Clínica da Universidade de Brasília - LAFaSeC/UnB (2021 - em curso). Atuou como voluntária na vacinação contra COVID-19 realizada pela Secretaria de Saúde

do Distrito Federal (2021). Atualmente estagiária no Hospital da Criança de Brasília José Alencar, na área da Farmácia Hospitalar.

yamamotocamila9@gmail.com. / <https://orcid.org/0000-0001-5972-2575>.



Isabela Moreira Santos.

Estudante de graduação do 7º semestre do curso de Farmácia (Bacharelado) na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB).

Possui experiência acadêmica como monitora nas disciplinas “Química Geral Experimental”, “Vigilância Sanitária Aplicada à Farmácia” e “Farmacologia 2” na Universidade de Brasília.

Participou como extensionista dos projetos de extensão: “Museu de Anatomia Humana da UnB e a interação com a Sociedade” e “Saúde, Esporte e Bem Viver - Semana Universitária da Universidade de Brasília”, realizados pela Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

Participou, na condição de expositor (representando o Museu de Anatomia Humana da UnB), da 16ª Semana Nacional de Ciência e Tecnologia do Distrito Federal, realizada no Pavilhão de Exposições do Parque da Cidade em Brasília-DF, evento promovido pelo Ministério da Ciência, Tecnologias, Inovações e Comunicações.

Participou, na condição de cursista, do projeto de extensão: “Ciência e Covid-19: a importância de análise Crítica de Evidências durante uma pandemia, na modalidade EAD” da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Atuou como voluntária na vacinação contra COVID-19 e na campanha de vacinação para Influenza realizada pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

isaa.bela.moreira@gmail.com. / <https://orcid.org/0000-0003-1532-1483>.



Jéssica Weschenfelder Ferreira.

Estudante de graduação do 7º semestre do curso Farmácia - Bacharelado na Universidade de Brasília (UnB). Possui experiência acadêmica como monitora da disciplina “Química Geral Experimental” na Universidade de Brasília (UnB). Participou como extensionista dos projetos de extensão: "Educação em Saúde", realizado no Museu de Anatomia da UnB; "Farmácia baseada em evidências - Farmácia em 1 minuto" (A contribuição da FS para o SUS nos 60 anos de Brasília) na UnB; e do projeto “Em outras palavras”, realizado pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) em parceria com a Universidade de Brasília, com o objetivo de elaborar conteúdos com base em evidências e linguagem acessível sobre os medicamentos padronizados para uso no Sistema Único de

Saúde (SUS).

Atualmente, é estagiária na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na área de Toxicologia (GGTOX) e faz parte do Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Universidade de Brasília (LEFAR) como aluno extensionista, realizando atividades utilizando conteúdo científico de forma acessível para empoderar usuários de medicamentos e apoiar profissionais de saúde em atividades educativas.

jessicaweschenfelderjwf@gmail.com. / <https://orcid.org/0000-0002-5675-6697>.



Letícia França Pereira

Discente do 6º semestre do curso de Farmácia - Bacharelado na Universidade de Brasília (UnB). Durante o ano de 2021, realizou estágio online no laboratório de Fisiologia Molecular da UnB, no qual participou do projeto de extensão chamado "Lab de Bem nas Redes - Divulgação e Popularização da Ciência", cujo objetivo é promover a divulgação científica sobre bioenergética e metabolismo nas mídias sociais (Instagram, Facebook e Twitter). É monitora do "Meninas na Ciência" por meio da criação de conteúdo digital para o Instagram, projeto desenvolvido por docentes e pesquisadoras da UnB com o intuito de estimular meninas do Ensino Fundamental a despertar o interesse pela ciência. Também foi monitora das

disciplinas de “Imunologia” e de “Genética Básica e Molecular”. Participa da Liga Acadêmica de Farmácia e Semiologia Clínica - LAFaSeC/UnB, onde atuou na diretoria de comunicação. Atualmente, é estagiária no laboratório de análises clínicas da Policlínica Médica do Corpo de Bombeiros Militar do DF.

letyfranca1@gmail.com. / <https://orcid.org/0000-0003-4633-6848>.



Lucas Luiz de Deus Adão.

Estudante graduando do 7º semestre de farmácia, faculdade de saúde - Universidade de Brasília-UNB.

Secretário da Liga Acadêmica de Farmácia e Semiologia Clínica da Universidade de Brasília - LAFaSeC/UNB (2021 – em curso). Atuou como voluntário na vacinação contra a COVID-19 realizada pela Secretária de Saúde do Distrito Federal (2021).

lucasluizd.a@gmail.com. / <https://orcid.org/0000-0002-3766-5802>



Natália Lopes de Freitas.

Graduada em Farmácia (Bacharelado) pela Universidade de Brasília (UnB) (2016-2021) com trabalho de conclusão voltado para a área de parasitologia. Possui experiência nas áreas de Análises Clínicas pelo Laboratório de Microbiologia Clínica – Uleg/FS – UnB; em análise de *Candida* spp. e na área de Patologia Clínica pelo Laboratório de NeuroVirologia Molecular - FS - UnB, em estudos *in vitro* e *in vivo* sobre epilepsia. Atuou como estagiária na Farmácia Escola do Hospital Universitário de Brasília (2018), na Drogaria Rosário (2019), no setor de Farmácia Clínica do Hospital da Criança de Brasília (2021) e na Secretaria de Saúde do Distrito Federal como voluntária na vacinação da COVID-19 (2021).

natalialopes.nlf@gmail.com. / <https://orcid.org/0000-0002-4814-7736>.



Pedro Ricardo G. Azevedo.

Graduando em Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB), participou de atividades de pesquisa, principalmente na aplicação de técnicas de Biologia Molecular na Microbiologia, tendo seu foco voltado à validação de acurácia de testes sorológicos durante a pandemia de COVID-19. Possui experiência na área de Assuntos Regulatórios, na Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA, e na área de Assistência Farmacêutica, no Núcleo de Logística Farmacêutica da Região Leste da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Na extensão, atuou no Polo de Prevenção de IST/AIDS da Universidade de Brasília, foi Membro-Fundador e primeiro Diretor de Projetos da Liga Acadêmica de Farmácia e Semiologia Clínica (LAFaSeC/UnB) e atualmente faz parte do SuperBug.UnB. Além disso, foi monitor das disciplinas das áreas

de: Anatomia Humana, Diagnóstico Microbiológico, Diagnóstico Parasitológico, Histologia e Parasitologia.

pedrorfarmacia@gmail.com / <https://orcid.org/0000-0003-2930-4879>



Thássia Almeida de Oliveira.

Estudante de farmácia na Universidade de Brasília (UnB) e apaixonada por se comunicar. Durante o período da graduação teve contato com diversos braços do aprender, participando desde entidades estudantis como Centro Acadêmico e Atlética, à projetos de extensão como o museu de anatomia. Fez estágio em laboratório de Química Medicinal, o LDT, em atenção primária, na UBS2 de Santa Maria, no Hemocentro de Brasília e atualmente no Grupo FarmaBrasil. Prega que conhecimento bom é conhecimento compartilhado.

thassia.oliveira3721@gmail.com /

<https://orcid.org/0000-0001-8180-004>

Sumário rápido

SOBRE OS AUTORES	9
<i>Plasmodium</i> spp. & MALÁRIA	25
<i>Trypanosoma cruzi</i> & DOENÇA DE CHAGAS	85
<i>Urbanorum</i> spp.	120

Lista de Figuras

CAPÍTULO 1 - *Plasmodium* spp. & MALÁRIA

Figura 1. Mapa de risco da Malária por Município de infecção, Brasil, 2019.

Figura 2. Casos de malária identificados no Brasil (1959 a 2019).

Figura 3. Internações por Malária no Brasil (2008 a 2019).

Figura 4. Óbitos devido à Malária no Brasil (2008-2019).

Figura 5. *Anopheles* spp. - Larva.

Figura 6. Ciclo de vida.

Figura 7. Filo apicomplexa.

Figura 8. *Plasmodium falciparum* no sangue.

Figura 9. Trofozoíto maduro de *P. vivax*.

Figura 10. Esquizontes de *Plasmodium malariae* maduro

Figura 11 Trofozoíto de *Plasmodium ovale*

Figura 12. Ciclo de vida do parasito do *Plasmodium* spp.

Figura 13. Esquema de terçã maligna - *P. falciparum*.

Figura 14. Sinais e sintomas da Malária.

Figura 15. Ciclo biológico.

Figura 16. Corte transversal de uma gota espessa e o que ocorre após a desesemoglobinização.

Figura 17. Esquema de tratamento de malária grave.

Figura 18. Diagrama ilustrando o princípio de recombinação genética e seleção de grupo de ligação.

Figura 19. As vacinas têm como alvo o ciclo de vida do *P. falciparum*.

CAPÍTULO 2 - *Trypanosoma cruzi* & DOENÇA DE CHAGAS

Figura 1 - “*Ecótopos onde triatomíneos podem ser encontrados*”

Figura 2 - *Triatoma brasiliensis brasiliensis*

Figura 3 - *Triatoma brasiliensis macromelasoma*

Figura 4 - *Triatoma melanica*

Figura 5 - *Triatoma juazeirensis*

Figura 6 - *Triatoma infestans*

Figura 7 - *Triatoma sórdida*

Figura 8 - *Triatoma pseudomaculata*

Figura 9 - *Panstrongylus megistus*

Figura 10 - *Panstrongylus geniculatus*

Figura 11 - *Rhodnius neglectus*

Figura 12 - Variação morfológica exibida pelos indivíduos que formam uma população de *Trypanosoma cruzi*, no sangue, onde se destacam as formas largas (1 a 9) e as delgadas (10 a 18)

Figura 13 - Desenho esquemático da ultraestrutura da forma amastigota de *T. cruzi*

Figura 14 - Ultraestrutura da forma epimastigota do *T. cruzi*

Figura 15 - Ultraestrutura da forma tripomastigota do *T. cruzi*

Figura 16 - Ciclo simplificado da transmissão do *Trypanosoma cruzi*

Figura 17- Principais sinais e sintomas da cardite chagásica aguda

Figura 18 - Corte sagital de coração de paciente chagásico que faleceu com insuficiência cardíaca congestiva, mostrando dilatação das cavidades ventriculares, afilamento da ponta do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, com trombose.

Figura 19 - Classificação radiológica do megaesôfago, em grupos

Figura 20 - Ficha de Investigação de Doença de Chagas Aguda – SINAN

Figura 21- Fluxograma para abordagem da infecção congênita por *T. cruzi*

Figura 22 - Tratamento etiológico da doença de Chagas

CAPÍTULO 3 - *Urbanorum* spp.

Figura 1. *Urbanorum* spp. em amostra fecal

Figura 2. *Urbanorum* spp. em amostra fecal

Lista de Tabelas

CAPÍTULO 1 - *Plasmodium* spp. & MALÁRIA

Tabela 1. Países mostrados pelo ano em que obtiveram 3 anos consecutivos com 0 casos autóctones. Países que foram certificados são mostrados como livres da malária são mostrados em verde, com o ano da certificação em parênteses.

Tabela 2. Manifestações clínicas e laboratoriais da malária grave e complicada, causada pela infecção por *P. falciparum*.

Tabela 3. Avaliação semiquantitativa e quantitativa da densidade parasitária pela microscopia da gota espessa de sangue.

Tabela 4. Orientações para a realização do Teste Rápido Diagnóstico (TRD).

Tabela 5. Correlação entre formas de malária grave, suas manifestações clínicas e as alterações possíveis nos exames complementares.

Tabela 6. Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* – Opção 1.

Tabela 7. Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* – Opção 2.

Tabela 8. Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* em gestantes.

Tabela 9. Tratamento de recorrência em até 60 dias para *P. vivax* – Opção 1.

Tabela 10. Tratamento de recorrência em até 60 dias para *P. vivax* – Opção 2.

Tabela 11. Uso da primaquina em pacientes com deficiência em G6PD.

Tabela 12. Tratamento de malária por *P. falciparum* – Opção 1.

Tabela 13. Tratamento de malária por *P. falciparum* – Opção 2.

Tabela 14. Tratamento de malária por *P. falciparum* em gestantes – Opção 1.

Tabela 15. Tratamento de malária por *P. falciparum* em gestantes – Opção 2.

Tabela 16. Tratamento de malária mista – Opção 1.

Tabela 17. Tratamento de malária mista – Opção 2.

Tabela 18. Manifestações clínicas e laboratoriais indicativas de malária grave e complicada.

Tabela 19. Ficha com a descrição técnica da tafenoquina.

Tabela 20. Ficha com a descrição técnica do teste quantitativo de G6PD.

Tabela 21. Proteção contra picadas de insetos.

Tabela 22. Situações de risco elevado de transmissão de malária e Riscos elevados de doença grave.

Tabela 23. Lista de vacinas contra *Plasmodium* de estágio pré-eritrocítico, estágio sanguíneo assexuado e vacinas de bloqueio de transmissão.

CAPÍTULO 2 - *Trypanosoma cruzi* & DOENÇA DE CHAGAS

Tabela 1 - Características das formas evolutivas do *T. cruzi*

Tabela 2 - Posologia do tratamento antiparasitário na doença de Chagas

Lista de Abreviaturas e Siglas

CAPÍTULO 1 - *Plasmodium* spp. & MALÁRIA

IPA - Incidência Parasitária Anual.

Plasmodium spp. - contempla todas as espécies de *Plasmodium*.

P. falciparum - *Plasmodium falciparum*.

P. vivax - *Plasmodium vivax*.

P. ovale - *Plasmodium ovale*.

P. malariae - *Plasmodium malariae*.

TDR - Testes de diagnóstico rápidos.

Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

SUS - Sistema Único de Saúde.

G6PD - glicose-6-fosfato desidrogenase.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

OMS - Organização Mundial da Saúde.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde.

GWAS - Genome-wide association study.

K13 - Kelch 13.

PfKelch13 - *P. falciparum* Kelch 13.

TBVs - transmission-blocking vaccines.

Células T - Linfócitos T.

Células B - Linfócitos B.

Células T $\gamma\delta$ - Linfócitos T gama/delta.

PfCSP - Pf circumsporozoite protein.

TRAP - Thrombospondin-related adhesion protein.

LSA - Liver stage antigen.

AMA1 - Apical membrane antigen 1.

Rh - Reticulocyte homolog protein.

MSP1 - Merozoite surface protein 1.

Pfs - surface protein of *P. falciparum*.

IFN- γ - Interferon-gama.

CAPÍTULO 2 - *Trypanosoma cruzi* & DOENÇA DE CHAGAS

DCA – Doença de Chagas

MS – Ministério da Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

T. Cruzi – *Trypanosoma cruzi*

IFN- γ – Interferon-gama

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

ERO – Espécies reativas de oxigênio

IL-2 – Interleucina 2

NK – Células Natural Killer

APC – Células apresentadoras de antígenos

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IFI – Imunofluorescência indireta

HAI – Hemaglutinação indireta

ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay ou ensaio de imunoabsorção enzimática

PCR – Polymerase chain reaction ou reação em cadeia da polimerase

CAPÍTULO 3 - *Urbanorum* spp.

APS - Atenção Primária à Saúde

CBMDF - Corpo de Bombeiros Militar do Distrito Federal

SUS - Sistema Único de Saúde

Capítulo 1

***Plasmodium* spp. & Malária**

Camila Yamamoto Rodrigues, Isabela Moreira Santos e Lucas Luiz de Deus Adão

CAPÍTULO 1 - *Plasmodium* spp. & MALÁRIA

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

2. DISCUSSÃO

2.1 Objetivos

2.2 Epidemiologia

2.2.1 Panorama geral

2.2.2 Malária no Brasil

2.2.2.1 IPA

2.2.2.2 Casos de malária

2.2.2.3 Número de internações e óbitos

2.3 Vetor

2.4 Parasito

2.4.1 *Plasmodium falciparum*

2.4.2 *Plasmodium vivax*

2.4.3 *Plasmodium malariae*

2.4.4 *Plasmodium ovale*

2.5 Ciclo biológico

2.5.1 Ciclo biológico do parasito no homem

2.5.2 Ciclo biológico do parasito no vetor

2.6 Fisiopatologia

2.6.1 Malária não complicada

2.6.2 Malária grave e complicada

2.7 Diagnóstico

2.7.1 Diagnóstico microscópico

2.7.2 Testes de diagnóstico rápidos - TDR

2.7.3 Exames complementares para diagnosticar a malária grave

2.8 Tratamento da malária no Brasil

2.8.1 Objetivo

2.8.2 Malária não complicada

2.8.2.1 Tratamento de *P. ovale* ou *P. vivax*

2.8.2.1.1 Gestantes

2.8.2.1.2 Recorrências entre 5 a 60 dias

2.8.2.1.3 Pacientes com deficiência em G6PD

2.8.2.2 Tratamento de *P. malariae*

2.8.2.3 Tratamento de *P. falciparum*

2.8.2.3.1 Recorrências por *P. falciparum*

2.8.2.3.2 Gestantes

2.8.2.4 Infecções mistas

2.8.2.4.1 Gestantes

2.8.3 Malária complicada

2.9 Nova tecnologia

2.9.1 Tafenoquina

2.10 Profilaxia

2.11 Desafios

2.11.1 Resistência aos inseticidas

2.11.2 Resistência aos medicamentos

2.11.2.1 Resistência à artemisinina

3. VACINAS

3.1 Vacina pré-eritrocítica

3.1.1 RTS,S/AS01

3.2 Vacinas de estágio sanguíneo assexual

3.3 Vacinas cujo alvo é a fase sexual e fase do mosquito

4. CONCLUSÃO

5. REFERÊNCIAS

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

A malária é uma doença parasitária infecciosa febril, que pode chegar de maneira fácil ao estado grave. O agente etiológico são os parasitos do gênero *Plasmodium*, sendo que cada espécie tem características patológicas e epidemiológicas diferentes. A transmissão se dá essencialmente pela picada do mosquito do gênero *Anopheles*, mas as outras formas de transmissão incluem: contato com seringas, transfusão de sangue e infecção congênita (de mãe para filho, no parto).

Apesar de ser uma enfermidade curável e de tratamento simples, seguro e eficaz, é uma doença parasitária endêmica em diversos locais, além de ser considerada um dos maiores problemas mundiais de saúde pública. Alguns dos fatores que contribuem para esse cenário são a vulnerabilidade da população que vive em regiões precárias, sem acesso fácil à saúde, e a falta de diagnóstico e tratamento rápidos, já que a doença pode evoluir rapidamente à gravidade. No que concerne a este último fator, é essencial que os profissionais de saúde sejam habilitados para reconhecer as características clínicas da Malária. Com isso, promover a busca pelo diagnóstico e melhorar o acesso aos serviços de saúde, aliado ao uso de medicamentos eficazes, pode melhorar o panorama mundial da doença.

2. DISCUSSÃO

2.1 Objetivos

Objetiva-se informar sobre a Malária, uma doença parasitária negligenciada endêmica também no Brasil, no que tange a sua epidemiologia, vetor e agente etiológico, ciclo biológico do parasito, a clínica, o diagnóstico, tratamento e profilaxia, dando destaque para o tratamento da doença, evidenciando as abordagens atuais, os desafios acerca das mesmas, bem como o desenvolvimento de novas tecnologias, como as vacinas.

2.2 Epidemiologia

2.2.1 Panorama geral

O Relatório Mundial da Malária de 2019 estimou o número de 228 milhões de casos em 2018 com 405 mil mortes, sendo 93% dos casos na África, em que os principais acometidos são crianças abaixo de 5 anos. Nas Américas, no mesmo ano, foram notificados 753.700 casos, com 338 mortes.

Em janeiro de 2020, houve redução no número de casos no que concerne às Américas. Ao passo que os países: Venezuela, Brasil, Peru, Guiana, México, Colômbia, Equador e Guatemala tiveram um menor número de casos; os países: Nicarágua, Haiti, Panamá, Honduras, Costa Rica, República Dominicana e Suriname relataram aumento de casos. A OpaS/OMS certificou o Paraguai e a Argentina como países livres da malária em julho de 2018 e maio de 2019, respectivamente (**Tabela 1**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020; WHO, 2020).

Tabela 1 - Países que obtiveram três anos consecutivos com zero casos autóctones. Países certificados como livres da malária são apresentados em verde, com o ano da certificação em parênteses.

2000	Egypt	United Arab Emirates (2007)		
2001				
2002				
2003				
2004	Kazakhstan			
2005				
2006				
2007	Morocco (2010)	Syrian Arab Republic	Turkmenistan (2010)	
2008	Armenia (2011)			
2009				
2010				
2011	Iraq			
2012	Georgia	Turkey		
2013	Argentina (2019)	Kyrgyzstan (2018)	Oman	Uzbekistan (2018)
2014	Paraguay (2018)			
2015	Azerbaijan	Sri Lanka (2016)		
2016	Algeria (2019)			
2017	Tajikistan			
2018				
2019	China	El Salvador		

Fonte: World Health Organization. World Malaria Report 2020.

2.2.2 Malária no Brasil:

2.2.2.1 IPA

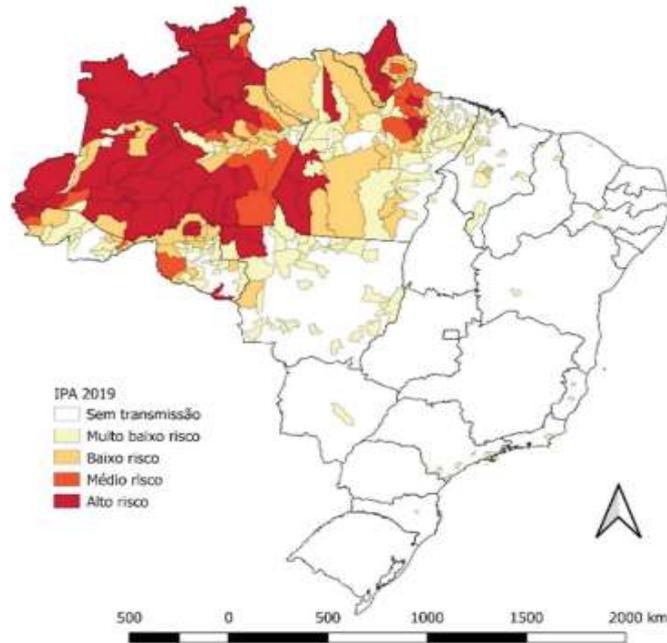
A Incidência Parasitária Anual (**Figura 1**), IPA, é um indicador de risco para malária no Brasil. É expresso pelo número de casos positivos considerando o local provável de onde se deu a infecção, dividida pelo tamanho da população estimada no Município em questão e padronizado para taxa de 1000 habitantes. Possui quatro categorias desde 2019 (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020):

- municípios em muito baixo risco (IPA < 1 caso/1.000 habitantes)
- baixo risco (IPA entre 1 e 10 casos/1.000 hab.)
- médio risco (IPA entre 10 e 50 casos/1.000 hab.)
- alto risco (IPA ≥ 50 casos/1.000 hab.)

2.2.2.2 Casos de malária

Dados mostram que houve a notificação de 157.454 casos de malária no Brasil em 2019. Ao comparar com o número de casos notificados em 2018, que foram 194.572, ocorreu redução de 19.1% (**Figura 2**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

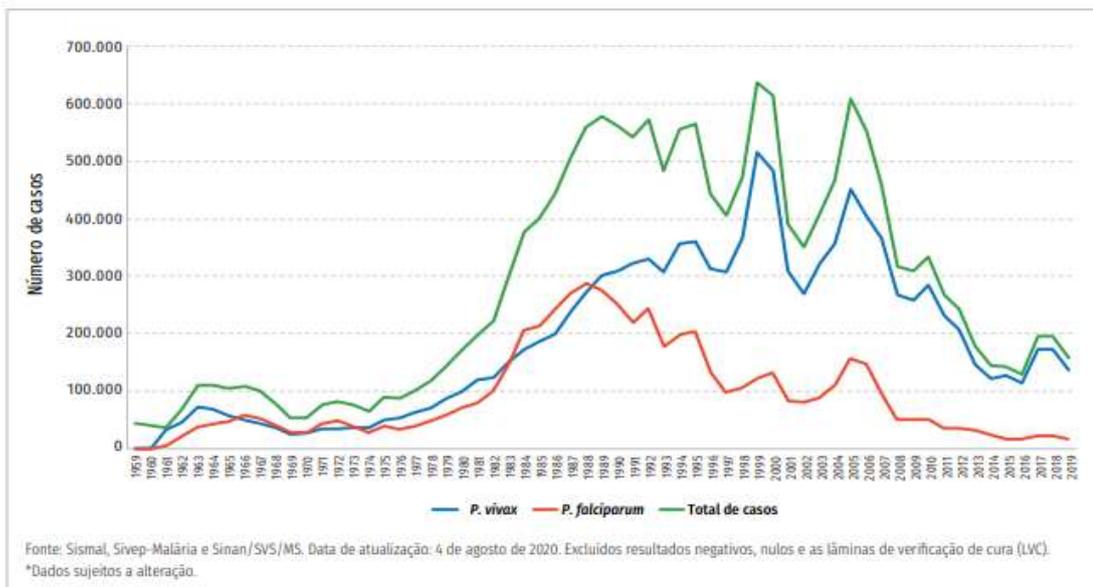
Figura 1 - Mapa de risco da Malária por Município de infecção, Brasil, 2019.



Fonte: Sivep-Malária, Sinan/SVS/MS e IBGE. Data de atualização: 4 de agosto de 2020. *Dados sujeitos a alteração.

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde.

Figura 2 - Casos de malária identificados no Brasil (1959 a 2019).

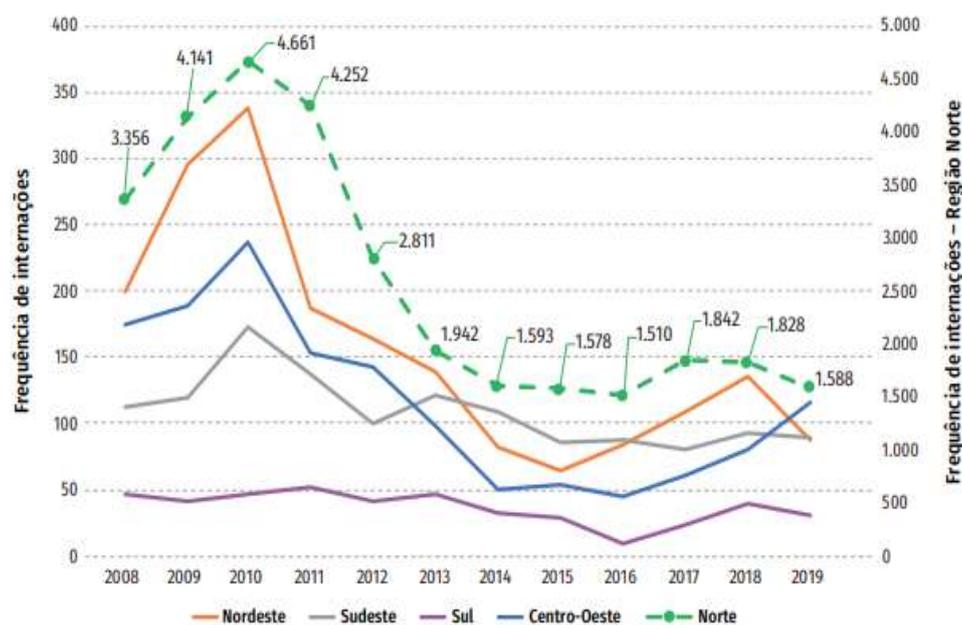


Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde.

2.2.2.3 Número de internações e óbitos

Por ser uma doença que pode evoluir para a forma grave, gera internação e óbitos. Em 2019, houve o registro de 1.912 internações, uma redução de 12.2% em relação a 2018 (**Figura 3**). No que concerne ao número de óbitos, observa-se que, em 2018, houve aumento significativo de 64.7%, em relação a 2017. Em 2019, foram registrados 37 óbitos, sendo 26 ocorridos na região amazônica (**Figura 4**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

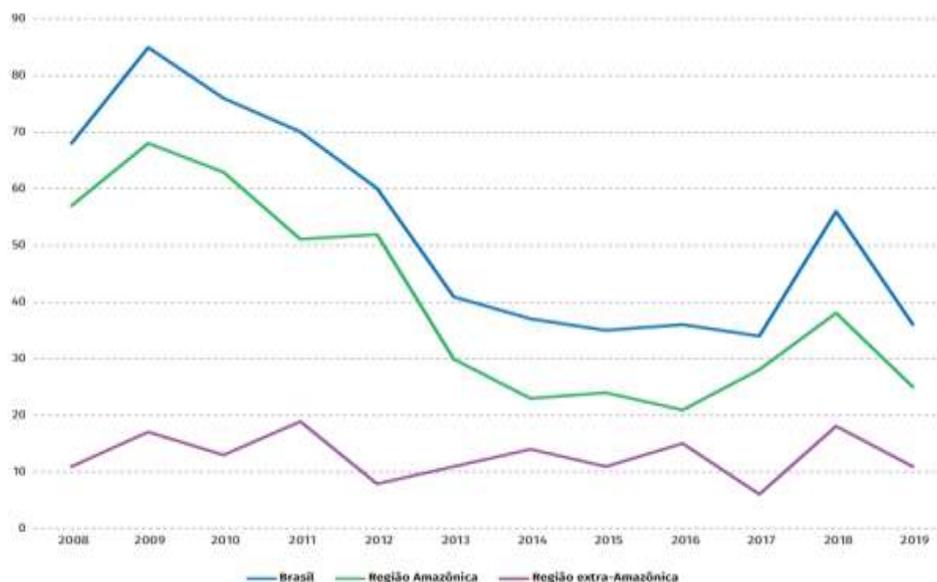
Figura 3 - Internações por Malária no Brasil (2008 a 2019).



Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Data de atualização: agosto de 2020. *Dados sujeitos a alteração.

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde.

Figura 4. Óbitos devido à Malária no Brasil (2008-2019).



Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde. Data de atualização: agosto de 2020. *Dados sujeitos a alteração.

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde.

2.3 Vetor

O Vetor é um artrópode, molusco ou outro veículo que transmite o parasito entre dois hospedeiros. Portanto, o vetor responsável por transmitir a Malária são os mosquitos que pertencem à ordem Diptera, família Culicidae e do gênero *Anopheles* (NEVES, D. 2016). Estima-se que há ao menos 430 espécies que participam desse gênero, no entanto, apenas 40 espécies possuem a capacidade de abrigar o parasito responsável por provocar a malária (Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde).

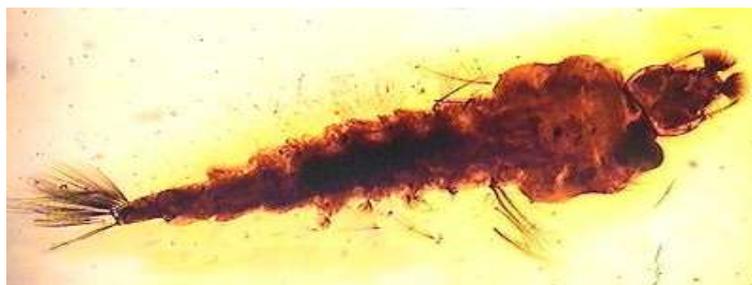
Esses mosquitos vivem em ambientes úmidos e com temperaturas entre 20 a 30 °C, além de terem preferência por altitudes que não ultrapassem 1500 metros, ou seja, é muito comum em lugares com o clima tropical. É importante ressaltar que apenas as fêmeas são hematófagos, portanto, elas são responsáveis por transmitir a doença para os vertebrados, enquanto os machos se alimentam apenas de glicose proveniente das plantas (NEVES, D. 2016).

O inseto ao longo da vida passa por quatro estágios: ovo, larva, pupa e adultos. Os ovos são colocados pelas fêmeas em lugares com água pouco agitada. De dois a quatro dias, os ovos se transformam em larvas. Em 10 a 20 dias, as larvas evoluem à pupa. A pupa dá origem ao inseto adulto após um a três dias. O mosquito apresenta

coloração escura com manchas brancas e asas longas com escamas formando áreas com manchas claras e escuras (Atlas de Parasitologia da UFRGS).

Apesar de haver centenas de espécies desse mosquito, as principais espécies transmissoras da Malária no Brasil são: *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi*; *Anopheles (Nyssorhynchus) aquasalis*; *Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis* (NEVES, D. 2016).

Figura 5 - *Anopheles* spp. - Larva.



Fonte: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

2.4 Parasito

Os parasitos responsáveis por provocar a doença Malária são os protozoários pertencentes ao filo Apicomplexa, da família Plasmodiidae e do gênero *Plasmodium*. É de conhecimento que há centenas de espécies desse parasito que acometem essa doença em vários vertebrados. No entanto, apenas 4 espécies são capazes de infectar os seres humanos, sendo elas: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale* (NEVES, D. 2016).

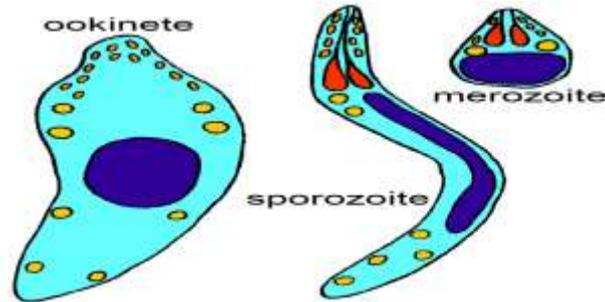
A morfologia desses parasitos variar de acordo com o seu estágio de desenvolvimento e com suas características específicas, com o objetivo de adaptar melhor ao ambiente inserido e garantir a sua sobrevivência e reprodução (BRASIL. Ministério da saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

Nas formas extracelulares (esporozoíto, merozoíto e oocineto), há a presença de uma estrutura formada por roptrias e micronemas, denominada complexo apical, uma característica típica do filo Apicomplexa, ausente nas formas intracelulares (trofozoítos, gametócitos e esquizontes) (NEVES, D. 2016).

É possível observar, por meio do microscópio eletrônico (**figura 7**), uma membrana externa simples e uma membrana interna dupla, fenestrada e incompleta,

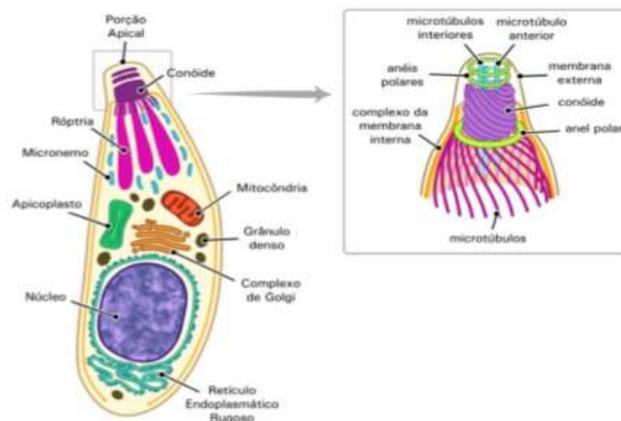
principalmente na extremidade anterior, onde está localizado o complexo apical (NEVES, D. 2016).

Figura 6 - Ciclo de vida.



Fonte: Wikipédia.

Figura 7- Filo apicomplexa.



Fonte: Base Resumos Biológicos, 2012.

Segundo o Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005), as características das diferentes espécies de *Plasmodium spp* são:

2.4.1 *Plasmodium falciparum*

É a espécie mais comum no mundo e a mais letal, podendo causar febre intensa por dois dias e risco de desenvolver complicações no cérebro.

- Trofozoíto jovem: tem a forma de pequeno anel ou, às vezes, é aberto. É formado por estruturas semelhantes a “vírgulas” de forma regular, podendo ser ligadas por uma ou até três pequenas massas de cromatina. Não possui pigmento malárico.
- Trofozoíto maduro (forma rara): possui uma forma compacta e com aspecto sólido, pode não apresentar vacúolo ou quando possui é pequeno. Apresenta uma coloração mais escura em comparação ao mesmo estágio das outras espécies. Massa única de pigmento malárico, cuja cor varia do castanho ao negro.
- Esquizonte: A sua forma é redonda e de tamanho variado. É possível observar duas ou mais massas de cromatina e a massa única de pigmento malárico. Em análises de sangue periférico, é comum não encontrar. Pode aparecer em infecções graves por esta espécie, assim como em pacientes esplenectomizados.
- Gametócito: Apresenta-se em forma de “banana”, “crescente” ou “salsicha”, é considerado típico dessa espécie. Entretanto, pode ficar arredondado quando a secagem da lâmina for demorada, por exemplo, em locais de clima quente e úmido, podendo confundir-se com formas de outras espécies. Os gametócitos aparecem por volta da segunda semana da parasitemia assexuada e podem permanecer no sangue periférico de 5 a 7 semanas.

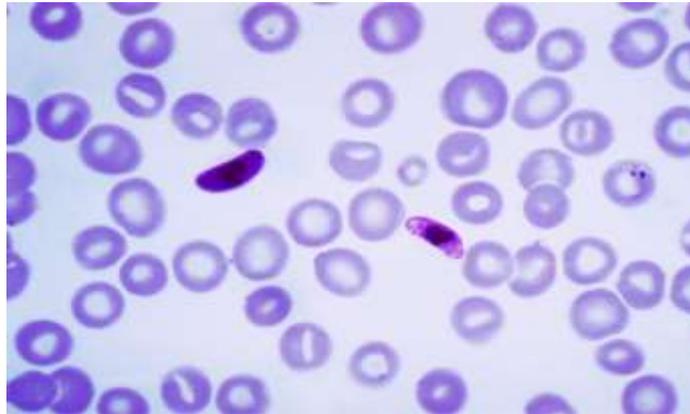
Os parasitos invadem hemácias jovens, maduras e velhas. As hemácias parasitadas podem apresentar-se com a superfície irregular, sem granulações de Schüffner nem aumento do diâmetro. São comuns encontrar nesta espécie parasitemias mais altas e parasitismo múltiplo da hemácia nas infecções graves.

É possível encontrar o pigmento malárico nos leucócitos circulantes, sinalizando um alerta para infecção grave.

Na leitura de uma lâmina de gota espessa, as únicas formas parasitárias encontradas foram trofozoítos (jovens e maduros) e gametócitos. Todas as formas evolutivas descritas estão acompanhadas com esquizontes e presentes nos casos graves de malária.

A presença de parasitos pequenos, médios e grandes é sinal de mais de uma geração, sendo raras as parasitemias sincrônicas, isto é, crescimento uniforme de uma única camada. É recomendado realizar a coleta das lâminas de sangue em diferentes horários para evitar resultados contraditórios.

Figura 8 - *Plasmodium falciparum* no sangue.



Fonte: Wikipedia.

2.4.2 *Plasmodium vivax*

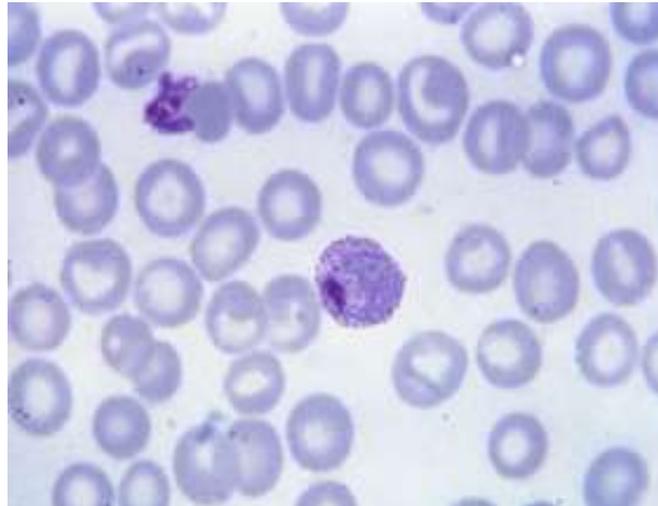
É responsável pela maioria dos casos de malária no Brasil, no entanto, sua letalidade é baixa. Tem como característica causar acessos de febres a cada 2 dias e o protozoário fica dormente no fígado provocando recaídas e gerando outras crises da doença.

- Trofozoíto jovem: é formado por anéis pequenos e em alguns casos podem ser maiores com a presença de vacúolo claramente definido. Há casos de, às vezes, os anéis estarem abertos, mostrando apenas uma massa de cromatina (raramente duas). Ausência de pigmento malárico.
- Trofozoíto maduro: é grande e com o formato ameboide, além da presença de um vacúolo. Os grânulos finos de pigmento malárico escuro estão localizados no citoplasma, geralmente identificados como formas irregulares.
- Esquizonte: grande, redondo e com menos de 12 núcleos (cromatinas) quando ainda jovem. Grânulos de pigmento fino, escuro e difuso pelo citoplasma. Quando maduro, apresenta 12 a 24 merozoítos (cromatinas maiores), irregularmente arranjados. Grânulos de pigmento malárico visualizado, às vezes, como pequena massa escura numa parte do citoplasma.
- Gametócito: redondo ou oval, com única massa de cromatina triangular ou redonda, tamanho variável. Pigmento malárico fino, difuso e escuro sobre o citoplasma. As formas mais evoluídas podem ser maiores que o micro linfócito.

As hemácias parasitadas geralmente são jovens (reticulócitos) e apresentam granulações de Schüffner. Seu diâmetro pode estar aumentado pelo tamanho do parasito. Não apresenta pigmento malárico fagocitado por leucócitos no sangue periférico.

No exame da lâmina de um paciente com malária causada por *P. vivax* são encontradas todas as formas evolutivas dessa espécie: anéis (trofozoítos jovens), formas irregulares (trofozoítos maduros), esquizontes e gametócitos.

Figura 9 - Trofozoíto maduro de *P. vivax*.



Fonte: Wikipedia.

2.4.3 *Plasmodium malariae*

É o parasito menos comum no Brasil, sendo responsável por menos de 1% dos casos de malária. Causa febre mais baixa em comparação ao *vivax* e ocorre a cada 72 horas, e tem a possibilidade de causar dano renal.

- Trofozoíto: pequeno, redondo e compacto. Anéis de forma regular, com cromatina relativamente grande. Pigmento malárico mais evidente nas formas mais compactas. Pode ou não apresentar vacúolo. Quando maduro, apresenta massa de cromatina maior e grânulos grossos e escuros de pigmento malárico.
- Esquizonte: quando jovem, apresenta menos de 8 núcleos, sem citoplasma evidente. Grânulos de pigmento malárico grossos, sem formação de massa compacta.

Quando maduro, tem de 8 a 12 merozoítos (cromatinas), às vezes em torno de uma massa compacta e escura de pigmento malárico (forma de rosácea). Os núcleos podem aparecer bem separados, sem citoplasma e espalhados de modo irregular.

- Gametócito: semelhante ao trofozoíto maduro. Massa grande de cromatina, forma compacta, regular e bastante pigmento malárico grosso e escuro.

Hemácia parasitada não aumentada e sem granulações de Schüffner. Invade preferencialmente hemácias velhas. No esfregaço delgado, o trofozoíto maduro apresenta-se como “banda” ou “faixa” equatorial sobre a hemácia.

No exame da lâmina de um paciente com malária causada por *P. malariae* são encontradas todas as formas evolutivas dessa espécie: anéis (trofozoítos), esquizontes e gametócitos.

Figura 10 - Esquizontes de *Plasmodium malariae* maduro.



Fonte: Wikipedia.

2.4.4 *Plasmodium ovale*

No Brasil, não há registros da transmissão autóctone de *P. ovale*, mas o parasito é bem comum na África.

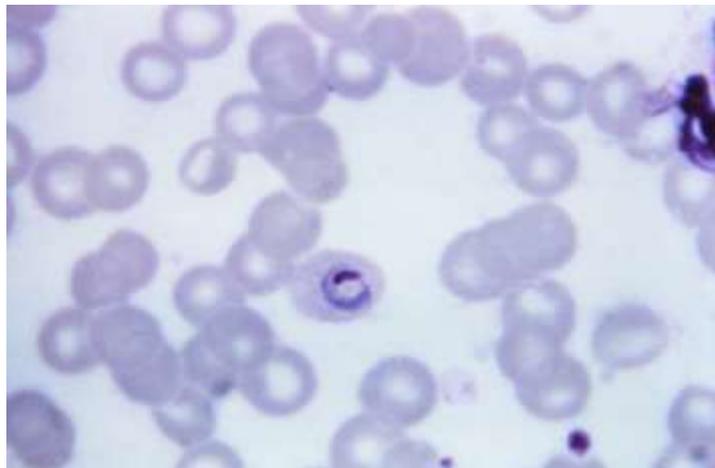
- Trofozoíto: quando jovem, pode parecer-se com o trofozoíto do *P. vivax* ou do *P. malariae*. Possui anéis com citoplasma compacto, podendo apresentar vacúolo. Quando maduro, apresenta-se redondo, com massa de cromatina de tamanho variável. Pigmento malárico escuro, porém, mais claro que o de *P. vivax* e *P. malariae*.

- Esquizonte: com aproximadamente 6 a 8 merozoítos, distribuídos irregularmente ou em torno de uma massa compacta e escura de pigmento malárico, em aspecto de rosácea, semelhante ao do *P. malariae*.
- Gametócito: redondo ou oval, com única massa grande de cromatina. Grânulos de pigmento escuro.

Hemácia parasitada pouco aumentada e com granulações de Schüffner, sendo os grânulos mais espalhados. A presença de granulações de Schüffner distingue esta espécie do *P. malariae*. A hemácia parasitada é ovalada.

No exame da lâmina de um paciente com malária causada por *P. ovale* são encontradas todas as formas evolutivas dessa espécie: anéis (trofozoítos), esquizontes e gametócitos.

Figura 11. Trofozoíto de *Plasmodium ovale*.



Fonte: Wikipedia.

2.5. Ciclo biológico

2.5.1 Ciclo biológico do parasito no homem

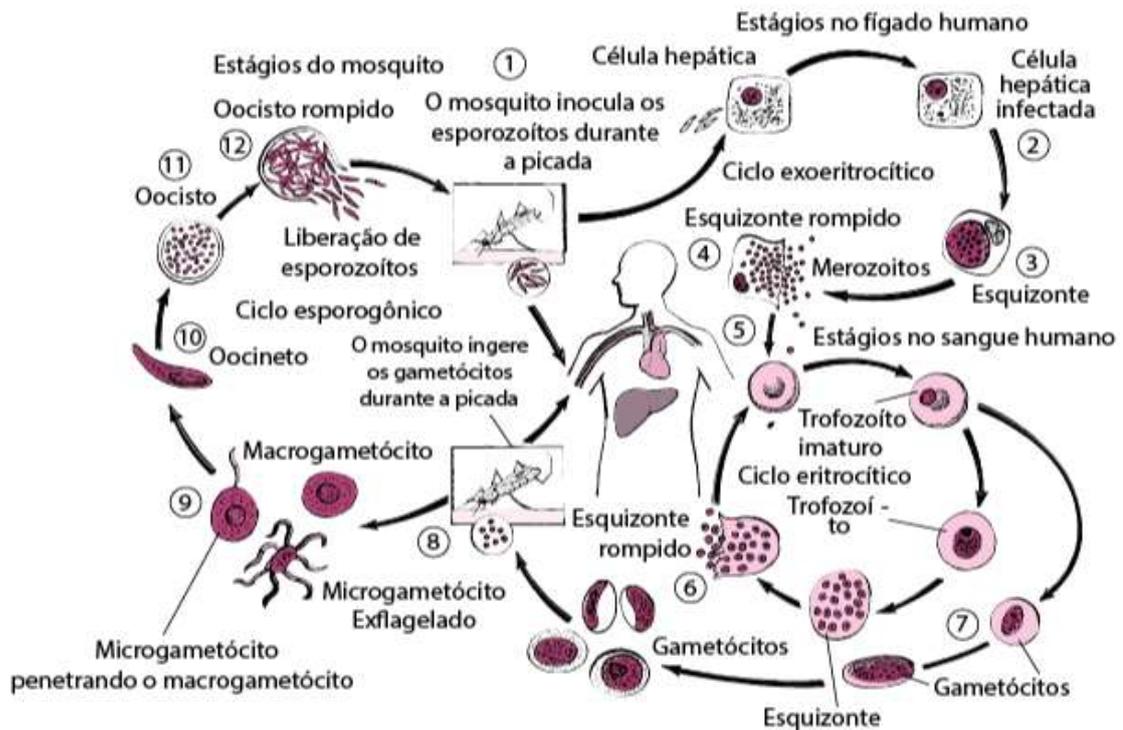
O ciclo esquizogônico, ou reprodução assexuada, tem início quando o mosquito anofelino infectado pelo parasito inocula os esporozoítos no homem (hospedeiro intermediário) por meio do repasto sanguíneo. Nesse viés, os esporozoítos infectantes circulam no tecido sanguíneo e migram rapidamente para os hepatócitos, iniciando, logo, a fase pré-eritrocítica, conhecida também como esquizogonia tecidual.

Dessa forma, ao adentrarem nos hepatócitos, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos, os quais se multiplicam originando os esquizontes teciduais. No esquizonte há transformações morfológicas que, por sua vez, trazem a formação e multiplicação dos merozoítos, os quais rompem os esquizontes e infectam os eritrócitos. A segunda etapa desse ciclo é a fase eritrocítica, momento o qual os merozoítos invadem os eritrócitos, e se diferenciam em trofozoítos imaturos. Alguns, portanto, amadurecem para esquizontes sanguíneos, os quais se rompem e liberam merozoítos e iniciando, novamente, o ciclo. Outros trofozoítos imaturos, por sua vez, se diferenciam, de maneira sexuada, em gametócitos tanto feminino quanto masculino (**Figura 12**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

2.5.2 Ciclo biológico do parasito no vetor

A reprodução sexuada, também conhecida como fase esporogônica do parasito, ocorre no estômago dos mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles* (hospedeiro definitivo). Nesse momento, o mosquito *Anopheles* ingere, ao se alimentar de sangue, os gametócitos. Esses, por sua vez, diferenciam-se em gametas, os macrogametas (feminino) e os microgametas (masculino), os quais se fecundam e formam o zigoto. Por conseguinte, há a transformação do zigoto em oocineto, o qual se move até o intestino médio, instalando-se na parede intestinal. Nesse momento, o oocineto se diferencia em oócito, o qual em seu interior há a formação dos esporozoítos. Dessa forma, os esporozoítos se multiplicam e rompem o oócito, conseqüentemente, são liberados na hemolinfa dirigindo-se para as glândulas salivares do mosquito anofelino, de onde serão transferidos para o hospedeiro humano no momento do repasto sanguíneo (**Figura 12**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

Figura 12 - Ciclo de vida do parasito do *Plasmodium spp.*



Fonte: Manual MSD versão para profissionais da saúde.

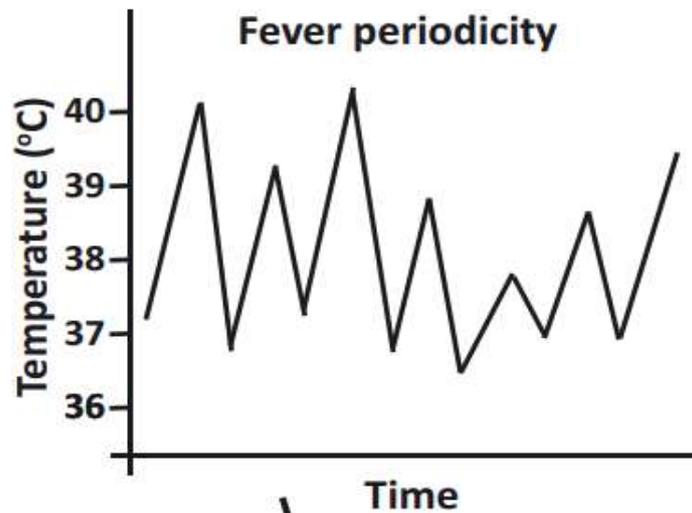
2.6 Fisiopatologia

Os sintomas associados à infecção por parasitos *Plasmodium spp.* ocorrem na fase eritrocítica assexuada. Nesse sentido, durante o desenvolvimento do parasito nos eritrócitos, há a produção de substâncias residuais e fatores tóxicos como, por exemplo, pigmento de hemozoína e glicose fosfato isomerase (GPI), que, respectivamente, acumulam-se no glóbulo vermelho e são liberados com a lise celular. Diante disso, a liberação das substâncias estimula o sistema imune do hospedeiro vertebrado a produzir citocinas e outros fatores que agem para garantir a homeostase do organismo.

A infecção pode ocasionar em uma vasta variedade de sintomas, entretanto, há a classe tríade: febre, calafrio e cefaleia. No que concerne a febre, ela é de caráter intermitente, ou seja, depende do tempo de duração das fases eritrocíticas e varia de acordo com a espécie: 36 - 48 horas para *P. falciparum* (terça maligna) (**Figura 13**),

48 horas para *P. vivax* e *P. ovale* (terça benigna) e 72 horas para *P. malariae* (quartã)¹ (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

Figura 13 - Esquema de terça maligna - *P. falciparum*.



Fonte: Fonte: MAIER, AG. *et al.*, 2019.

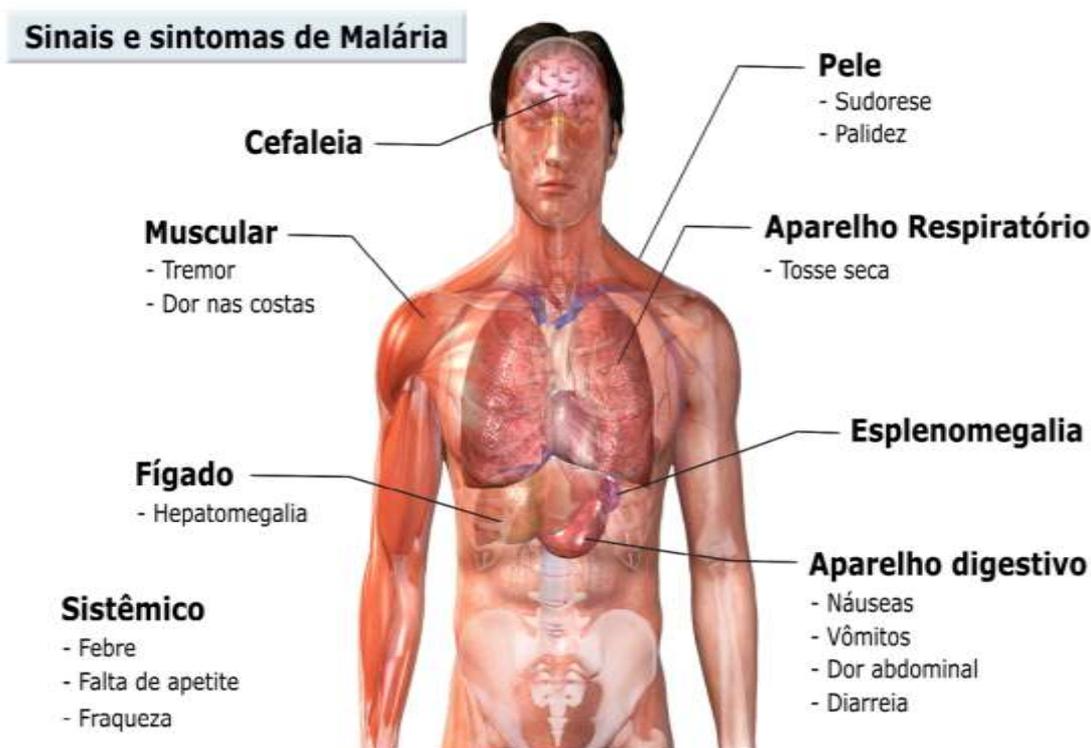
2.6.1 Malária não complicada

Os surgimentos clínicos mais frequentes durante a fase aguda são: mialgia, sudorese, náuseas e vômitos, além da clássica tríade (**Figura 14**). Assim como, durante o exame físico, o paciente encontra-se pálido e com o baço palpável. Esses sintomas têm duração variável de 6 a 12 horas e podem ocasionar em temperatura igual ou superior a 40°C (BRASIL. Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde, 2001).

O quadro clínico da doença pode ser leve, moderado ou grave, e isso decorre da espécie de *Plasmodium*, da quantidade de parasitos circulantes e do sistema imune do paciente. Os adultos não infectados, os imunodeprimidos, as crianças e as gestantes estão suscetíveis às complicações, principalmente por infecções ocasionadas por *P. falciparum*, que pode ser fatal (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

¹ Informação extraída dos slides da aula da professora Fabiana Brandão, do Departamento de Farmácia, da Universidade de Brasília, 1.2021.

Figura 14 - Sinais e sintomas da Malária.



Fonte: Núcleo de Educação em Saúde Coletiva – UFMG

2.6.2 Malária grave e complicada

Os indivíduos, não imunes ou debilitados, infectados pelo *P. falciparum* podem desenvolver a forma grave e complicada, a qual é caracterizada por complicações no sistema nervoso central, sistema hematopoiético, sistema respiratório, sistema circulatório, fígado e rins. Para isso, algumas indicações clínicas são relevantes (**Tabela 2**), como, por exemplo, anemia grave, vômitos recorrentes, convulsões, icterícia, hipertermia mantida, insuficiência respiratória, alteração do nível de consciência e coma (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005; BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2010).

Tabela 2 - Manifestações clínicas e laboratoriais da malária grave e complicada, causada pela infecção por *P. falciparum*.

Sintomas e sinais	Prostração Alteração da consciência Dispnéia ou hiperventilação Convulsões Hipotensão arterial ou choque Edema pulmonar ao Rx de tórax Hemorragias Icterícia Hemoglobinúria Hiperpirexia (>41°C) Oligúria
Alterações laboratoriais	Anemia grave Hipoglicemia Acidose metabólica Insuficiência renal Hiperlactatemia Hiperparasitemia

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2010.

2.7 Diagnóstico

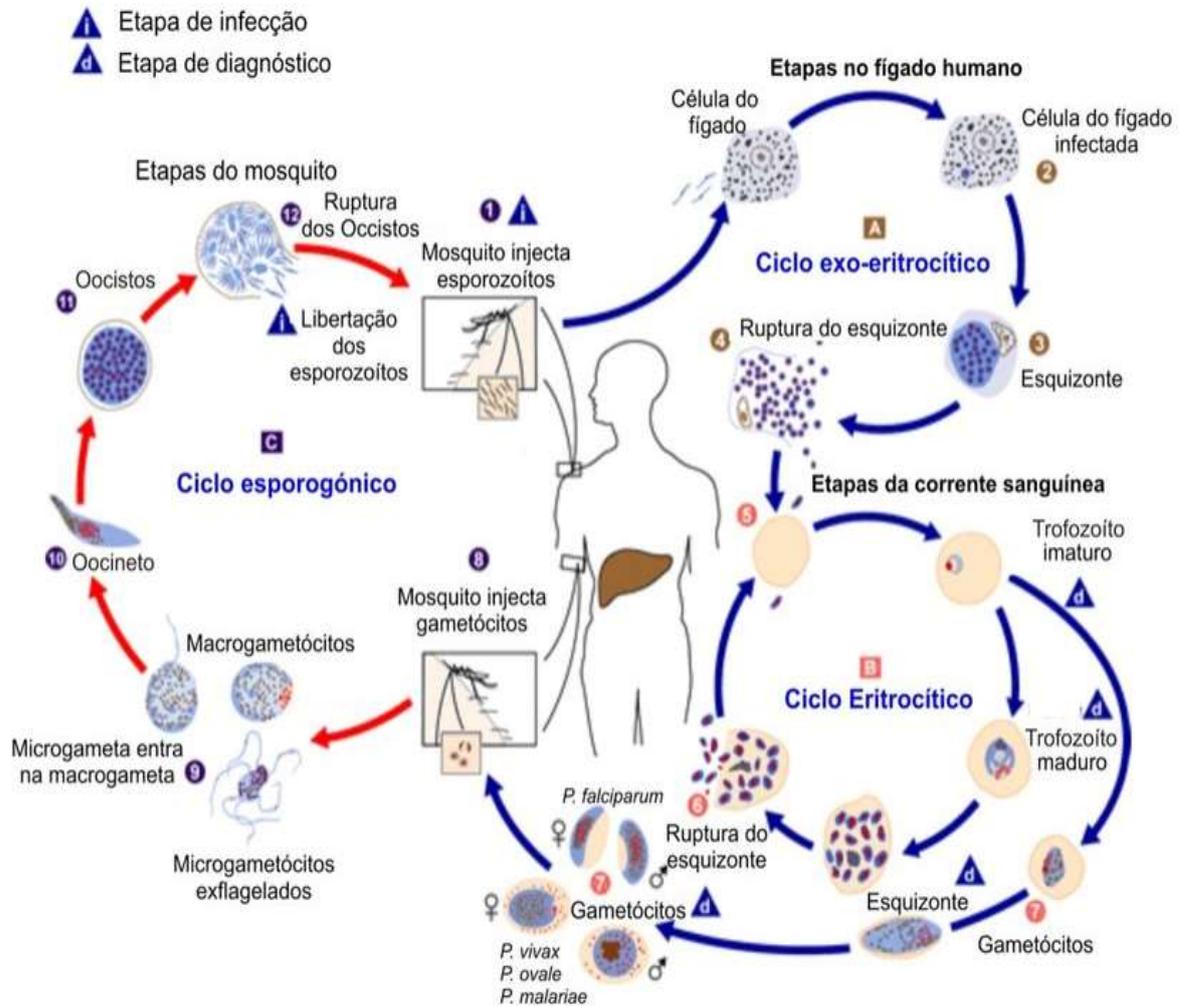
O diagnóstico é realizado por meio de amostras sanguíneas, as quais são possíveis de se observar a presença do parasito (exame direto) ou indiretamente pela presença de seus antígenos, ou anticorpos do hospedeiro. A coleta sanguínea deverá ocorrer entre os quadros intermitentes da febre, já que é nesse momento em que o parasito se encontra nos eritrócitos (**Figura 15**). No caso do *P. falciparum* entre 36 - 48 horas, para *P. vivax* e *P. ovale* entre 48 horas e para *P. malariae* entre 72 horas².

Vale ressaltar que a malária é uma doença de notificação compulsória, ou seja, todo caso suspeito e diagnosticado deverá ser notificado às autoridades de saúde³.

² Informação extraída dos *slides* da aula da professora Fabiana Brandão, do Departamento de Farmácia, da Universidade de Brasília, 1.2021.

³ Informação extraída dos *slides* da aula da professora Fabiana Brandão, do Departamento de Farmácia, da Universidade de Brasília, 1.2021.

Figura 15 - Ciclo biológico: (A) Fase pré-eritrocítica, (B) Fase eritrocítica; (C) Fase no vetor; (I) Estágios de infecção e (D) Estágios de diagnóstico.



Fonte: Adaptado de CDC, 2004.

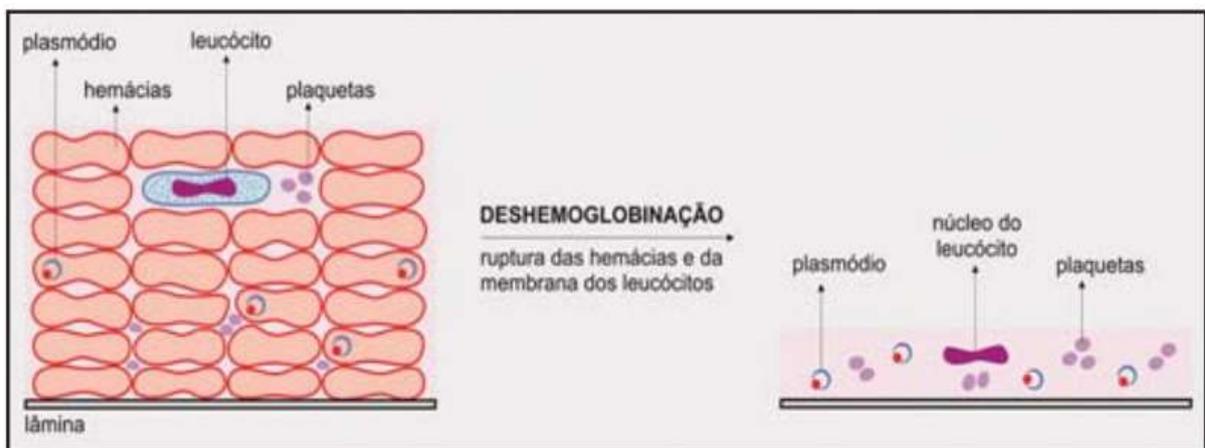
2.7.1 Diagnóstico microscópico

A técnica de diagnóstico por microscopia é realizada por meio de gota espessa ou pelo esfregaço sanguíneo, a amostra é colhida por punção digital ou venosa e corada pelo método de Walker - utilização de azul de metileno para a desesglobinização (**Figura 16**). Nesse viés, os dois métodos têm sua eficácia, a gota espessa é sensível para detectar o parasito quando a concentração é baixa (5-10 parasitos/ μ L de sangue), com isso, é possível calcular a densidade da parasitemia em relação aos campos analisados (**Tabela 3**). Enquanto o esfregaço sanguíneo é útil para análise morfológica do parasito, bem como distinguir as espécies. Dessa forma, a microscopia permite tanto a identificação da espécie quanto a quantificação

parasitária (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020; OPAS).

A análise da quantificação da parasitemia (densidade parasitária), pode ser realizada de maneira numérica (quantidade de parasitos por milímetro cúbico de sangue) ou de forma semiquantitativa, por cruces, quantificação por campo microscópico (**Tabela 3**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Figura 16 - Corte transversal de uma gota espessa e o que ocorre após a deshemoglobinação.



Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS.

Tabela 3 - Avaliação semiquantitativa e quantitativa da densidade parasitária pela microscopia da gota espessa de sangue.

NÚMERO DE PARASITOS CONTADOS/CAMPO	PARASITEMIA QUALITATIVA	PARASITEMIA QUANTITATIVA (por mm ³)
40 a 60 por 100 campos	+/2	200-300
1 por campo	+	301-500
2-20 por campo	++	501-10.000
21-200 por campo	+++	10.001-100.000
200 ou mais por campo	++++	> 100.000

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

2.7.2 Testes de diagnóstico rápidos - TDR

Os TDR são técnicas importantes em locais onde o acesso ao diagnóstico microscópico é difícil por questões geográficas ou por serviços de saúde debilitados.

A metodologia consiste na detecção de antígenos parasitários por anticorpos mono e policlonais, isto é, a detecção de proteínas dos parasitos na amostra sanguínea. É realizado pelo método imunocromatográfico, levando em média de 15 a 20 minutos. Dentre as desvantagens, os TDR não quantificam o nível de parasitemia e podem resultar em falsos negativos. Quando o resultado é negativo, mas há suspeita de infecção, o ideal é repetir o teste.

Se o diagnóstico da malária é realizado por essa técnica, faz-se necessário marcar na ficha de notificação que o diagnóstico foi realizado por meio de TDR (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 4 - Orientações para a realização do Teste Rápido Diagnóstico (TRD).

A realização do teste é simples, mas todas as orientações devem ser seguidas rigorosamente:
1. Deixe o teste em temperatura ambiente antes de realizá-lo.
2. Abra o envelope.
3. Verifique o indicador de umidade: cor amarela= adequado para uso, cor verde= inadequado para uso; nesse caso, o teste deve ser descartado.
4. Limpe a ponta do dedo do paciente com a gaze do interior do envelope.
5. Puncione a ponta do dedo.
6. Recolha o sangue com a pipeta individual do envelope até a marca.
7. Transfira imediatamente o sangue para o teste no local apropriado.
8. Coloque 4 gotas do diluente no local apropriado para ele.
9. Aguarde, no mínimo, 15 minutos e, no máximo, 30 minutos para a leitura (não leia o resultado depois de 30 minutos, pode estar alterado).

Fonte: Núcleo de Educação em Saúde Coletiva - UFMG, 2020.

2.7.3 Exames complementares para diagnosticar a malária grave

Os pacientes primo-infectados, crianças e portadores de comorbidades e grávidas são mais propensos a desenvolverem complicações pela infecção por

Plasmodium, evoluindo de uma malária não complicada para uma grave. Dentre os comprometimentos, podem ser citados, por exemplo, a anemia grave, a insuficiência renal aguda e edema pulmonar agudo. Por isso, a rapidez no diagnóstico de malária é de suma importância, uma vez que pode prevenir suas complicações. Em conjunto ao diagnóstico, faz-se necessário a realização de exames complementares para que todos os sinais, sintomas e alterações laboratoriais possam ser tratados (**Tabela 5**) (UFMG. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, 2020).

Tabela 5 - Correlação entre formas de malária grave, suas manifestações clínicas e as alterações possíveis nos exames complementares.

Forma de malária grave	Manifestações clínicas	Achados em exames complementares
1. Malária cerebral	Prostração, rebaixamento do nível de consciência, convulsões múltiplas ou coma (escore abaixo de 9 na escala de coma de Glasgow para adultos, e escore abaixo de 2 na escala de coma de Blantyre para crianças).	Tomografia computadorizada de crânio normal ou com edema cerebral difuso.
2. Hipoglicemia	Prostração, rebaixamento do nível de consciência, convulsões múltiplas ou coma.	Glicemia <40 mg/dL.
3. Anemia grave	Intensa palidez cutâneo- mucosa e astenia.	Hematócrito <21% em adultos e <15% em crianças.
4. Malária pulmonar	Angústia respiratória ou edema agudo de pulmão, com crepitações à ausculta pulmonar.	Infiltrado alveolar difuso ou imagem de condensação difusa à radiografia de tórax.
5. Acidose láctica	Angústia respiratória com respiração acidótica.	Acidose à gasometria arterial ou hiperlactatemia.
6. Malária algida	Síndrome do choque.	Pode haver hemocultura positiva para bactérias gram-negativas; diminuição do cortisol sérico é uma possível causa.
7. Malária renal	Oligúria (menos de 400mL/ 24h) mesmo após reidratação.	Creatinina sérica > 3,0 mg/mL.
8. Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	Sangramento de grande relevância.	Plaquetopenia, prolongamento de TAP e TTPA, hipofibrinogenemia, aumento dos produtos de degradação da fibrina e dímeros-D.
9. Icterícia	Icterícia	Bilirrubina total sérica > 3,0 mg/ mL (mais recentemente, esse critério tem sido questionado se presente de forma isolada, e só deve ser levado em consideração quando houver falha de outro órgão).
10. Febre hemoglobinúrica	Colúria intensa	Hemólise intravascular com presença de hemoglobinúria maciça ao EAS, podendo evoluir para insuficiência renal aguda (geralmente após uso de quinino em malária <i>falciparum</i> ou <i>primaquina</i> em malária <i>vivax</i>).

Fonte: Núcleo de Educação em Saúde Coletiva - UFMG, 2020.

2.8 Tratamento da malária no Brasil

2.8.1 Objetivo

O objetivo do tratamento da malária é atingir o parasito em algum ponto de seu ciclo biológico, dessa forma, consiste em: (1) combate aos hipnozoítos de *P. ovale* e *P. vivax*, que são as formas latentes nos tecidos, e evitar recaídas; (2) parar a esquizogonia sanguínea, momento o qual se dá os sinais e sintomas da doença; e (3) usar drogas que impedem o desenvolvimento dos gametócitos do parasito, interrompendo, assim, sua transmissão. Além disso, combater a infecção o mais rápido possível e prevenir sua evolução para uma forma severa (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

2.8.2 Malária não complicada

2.8.2.1 Tratamento de *P. ovale* ou *P. vivax*

Apenas as espécies *P. ovale* e *P. vivax* possuem hipnozoítos, forma do parasito que se mantém dormente no fígado e que são responsáveis por recaídas tardias da doença. O tratamento, então, objetiva o tratamento tanto da forma sanguínea como da forma hepática, sendo, assim, uma cura radical. Usa-se a combinação de dois medicamentos: cloroquina e primaquina. A primaquina, até 2020, era a única da classe das 8-aminoquinolinas - que tem atividade contra os hipnozoítos - usada no Brasil. Uso de primaquina concomitante com cloroquina produz um efeito sinérgico no combate às formas assexuadas, de forma que o clareamento da parasitemia é mais rápido e possui menores possibilidades de reaparecimento intenso dos sintomas da doença.

Vale ressaltar que a primaquina não pode ser administrada a gestantes e crianças com menos de 6 meses de vida, e precisa ter sua dose calculada pelo peso do paciente, já que é amplamente distribuída pelo corpo. Salvo essa exceção, o esquema posológico se dá da seguinte forma: cloroquina por 3 dias - 10 mg/kg no dia 1 e 7,5 mg/kg nos dias 2 e 3. No tratamento radical, adiciona-se a primaquina, que é utilizada por 7 dias na dose de 0,5 mg/kg/dia. Em crianças abaixo de 6 meses ou entre 6 e 11 meses faz-se o uso de Arteméter 20 mg + Lumefantrina 120 mg (**Tabela 6**) ou

Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg (**Tabela 7**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 6 - Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* – Opção 1.

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
<6 meses <5 Kg	AL	AL	AL	AL	AL	AL				
6-11 meses 5-9 Kg	AL	AL 5	AL	AL 5	AL	AL 5	5	5	5	5
1-3 anos 10-14 Kg	CQ	5 5	CQ	5 5	CQ	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
4-8 anos 15-24 Kg	CQ CQ	15	CQ	15	CQ	15	15	15	15	15
9-11 anos 25-34 Kg	CQ CQ	15	CQ CQ	15	CQ CQ	15	15	15	15	15
12-14 anos 35-49 Kg	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
>15 anos 50-69 Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
70-89 Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15				
90-120 Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15 15				

Cloroquina 150 mg
 Artesunato 25 mg + Mefloquina 120 mg
 Primaquina 5 mg
 Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

Tabela 7 - Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* – Opção 2.

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
<6 meses <5Kg	25 50		25 50		25 50					
6-11 meses 5-9Kg	25 50	5	25 50	5	25 50	5	5	5	5	5
1-3 anos 10-14Kg	CQ	5 5	CQ	5 5	CQ	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
4-8 anos 15-24Kg	CQ CQ	15	CQ	15	CQ	15	15	15	15	15
9-11 anos 25-34Kg	CQ CQ	15	CQ CQ	15	CQ CQ	15	15	15	15	15
12-14 anos 35-49Kg	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
>15 anos 50-69Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
70-89Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15				
90-120Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15 15				

Cloroquina 150 mg
 Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg
 Primaquina 5 mg
 Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

2.8.2.1.1 Gestantes

O tratamento de gestantes e crianças menores de 6 meses consiste em uso da cloroquina durante 3 dias e uso profilático deste mesmo medicamento com o seguinte esquema posológico: cloroquina 5 mg/kg/dose, no máximo 2 comprimidos, semanalmente até um mês de amamentação (**Tabela 8**). O uso da cloroquina profilática se deve ao fato de prevenir recaídas da doença, já que não é recomendado o uso de primaquina, que combate hipnozoítos e atua de forma sinérgica com a cloroquina para clareamento mais rápido da parasitemia. Além disso, é importante monitorar a gestante durante todo o tratamento, atentando-se para sangramentos vaginais e atividades uterinas (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 8 - Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* em gestantes.

IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3	CLOROQUINA SEMANAL ATÉ UM MÊS DE ALEITAMENTO
 9-11 anos 25-34Kg	 	 	 	
 12-14 anos 35-49Kg	  	  	  	 
 >15 anos 50-69Kg	  	  	  	 
 70-89Kg	  	  	  	  
 90-120Kg	  	  	  	   

 Cloroquina 150 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

2.8.2.1.2 Recorrências entre 5 a 60 dias

Se o paciente voltar a apresentar malária entre o dia 5 a 60 após o começo do tratamento, houve falha da primaquina, da cloroquina ou de ambos. O que se indica é usar um novo esquema de tratamento recomendado: uso de artemeter 20mg + lumefantrina 120mg (**Tabela 9**) ou artesunato 25mg + mefloquina 50 mg (**Tabela 10**),

ambos por 3 dias, e primaquina na dose 0,5 mg/kg/dia durante 14 dias (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 9 - Tratamento de recorrência em até 60 dias para *P. vivax* – Opção 1.

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4 ATÉ DIA 14
	☀	☾	☀	☾	☀	☾	
<6 meses <5Kg	AL	AL	AL	AL	AL	AL	
6-11 meses 5-9Kg	AL	AL 5	AL	AL 5	AL	AL 5	5
1-3 anos 10-14Kg	AL	AL 5 5	AL	AL 5 5	AL	AL 5 5	5 5
4-8 anos 15-24Kg	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL 15	15
9-11 anos 25-34Kg	AL AL AL	AL AL 15 AL	AL AL AL	AL AL 15 AL	AL AL AL	AL AL 15 AL	15
12-14 anos 35-49Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	15 15
>15 anos 50-69Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	15 15
70-89Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	15 15 10
90-120Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	15 15 15 15

AL Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg 5 Primaquina 5 mg 15 Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

Tabela 10 - Tratamento de recorrência em até 60 dias para *P. vivax* – Opção 2.

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4 ATÉ DIA 14
	☀	☾	☀	☾	☀	☾	
<6 meses <5Kg	25 50		25 50		25 50		
6-11 meses 5-9Kg	25 50 5		25 50 5		25 50 5		5
1-6 anos 10-18Kg	25 25 50 50 5 5		25 25 50 50 5 5		25 25 50 50 5 5		5 5
7-11 anos 19-29Kg	100 200 15		100 200 15		100 200 15		15
12-14 anos 30-49Kg	100 100 200 200 15 15		100 100 200 200 15 15		100 100 200 200 15 15		15 15
>15 anos 50-69Kg	100 100 200 200 15 15		100 100 200 200 15 15		100 100 200 200 15 15		15 15
70-89Kg	100 100 200 200 15 15 15		100 100 200 200 15 15 15		100 100 200 200 15 15 15		15 15 15
90-120Kg	100 100 200 200 15 15 15 15		100 100 200 200 15 15 15 15		100 100 200 200 15 15 15 15		15 15 15 15

25 50 Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg 100 200 Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg 5 Primaquina 5 mg 15 Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

2.8.2.1.3 Pacientes com deficiência em G6PD

A enzima G6PD está presente em todas as células do organismo. É responsável pela produção de substâncias que impedem que fatores oxidantes

danifiquem a célula e, nas hemácias, é a única enzima que realiza essa função. A depender do grau de deficiência, as hemácias ficam suscetíveis à oxidação, sendo o pior caso a hemólise. Não há tratamento, e, dentre o que deve ser feito, é evitar o uso de drogas oxidantes. Por isso, o teste qualitativo ou quantitativo para detecção dessa deficiência deve ser feito previamente ao uso da primaquina, visto que esse medicamento pode levar à morte em deficiências mais graves (HEMOAP, 2017).

Dito isso, o uso de primaquina nesses pacientes deve ser feito com cuidado. Naqueles com atividade enzimática menor que 30%, é recomendado o uso de primaquina 0,75 mg/kg/semana por oito semanas na condição de haver acompanhamento médico e acesso a cuidados de saúde. A dose do medicamento - 0,75 mg/kg/dia - deve ser calculada em relação ao peso do paciente e administrada após o quarto dia de tratamento, já que no dia 1 ao 3 faz-se o uso de cloroquina. Dentre as manifestações clínicas em relação ao uso de primaquina em deficientes de G6PD, tem-se: icterícia, fadiga, anemia grave, urina escura e hemólise.

Essas manifestações costumam aparecer até o dia 5 de uso. Na falta de teste de deficiência para a enzima, o ideal é orientar o paciente a identificar os sinais e sintomas. Caso haja suspeita, interromper o uso diário da primaquina e encaminhar o paciente à unidade de saúde de referência médica, onde será realizado o estudo e manejo do caso. Após a situação ser estabilizada, a primaquina voltará a ser iniciada para combater recaídas da doença (**Tabela 11**), no entanto, com acompanhamento médico (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 11- Uso da primaquina em pacientes com deficiência em G6PD.

IDADE/PESO	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8
 6-11 meses 5-9Kg	5	5	5	5	5	5	5	5
 1-3 anos 10-14Kg	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
 4-8 anos 15-24Kg	15	15	15	15	15	15	15	15
 9-11 anos 25-34Kg	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
 12-14 anos 35-49Kg	15 15 15							
 >15 anos 50-69Kg	15 15 15 15							
 70-89Kg	15 15 15 15 15							
 90-120Kg	15 15 15 15 15 15							

 Primaquina 5 mg
 Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

2.8.2.2 Tratamento de *P. malariae*

O tratamento para *P. malariae* consiste em utilizar cloroquina por três dias, similar ao tratamento para o *P. vivax*. Entretanto, é dispensável o uso da primaquina (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

2.8.2.3 Tratamento de *P. falciparum*

A OMS recomenda a terapia para *P. falciparum* por meio da combinação de Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg, para crianças até 6 anos de idade, e Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg, para crianças maiores de 7 anos de idade e adultos (**Tabela 12**), ou de Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg (**Tabela 13**), dependendo da disponibilidade local.

Nesse sentido, a vantagem de se utilizar a combinação de artesunato/mefloquina consiste em uma única administração diária, bem como o tempo de meia vida da mefloquina ser maior, não apresentando risco de resistência e, conseqüentemente, permitindo uma melhor profilaxia pós tratamento. Além disso, a mefloquina, apresenta forma farmacêutica em comprimido para crianças, facilitando a administração para esses pacientes. Outro ponto positivo se diz respeito a dose fracionada em três dias, de mefloquina, atenuar os riscos de eventos neuropsiquiátricos.

Ao que se diz respeito a administração da primaquina, deverá ser dose única (0,5 mg/kg) no primeiro dia de tratamento (**Tabela 12** e **Tabela 13**). Por se tratar de uma dosagem baixa, seu uso ocorrerá apesar de qual for a atividade da enzima G6PD. Dessa maneira, a sua associação ao tratamento tem relação ao fato de garantir a eliminação dos gametócitos maduros, bloqueando a transmissão e, conseqüentemente, interrompendo o ciclo do parasito. Vale ressaltar que a primaquina não deverá ser administrada em menores de 6 meses de idade e em gestantes (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

2.8.2.3.1 Recorrências por *P. falciparum*

Em caso de recorrência na terapia para *P. falciparum*, com o tratamento por Artemeter + Lumefantrina (**Tabela 12**), em até 28 dias de tratamento, faz-se necessário a troca por Artesunato + Mefloquina (**Tabela 13**). Se houver mais uma recorrência, em até 42 dias após o início do tratamento, é recomendado o retorno com a terapia de Artemeter + Lumefantrina (**Tabela 12**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 12 - Tratamento de malária por *P. falciparum* – Opção 1.

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3	
	☀	☾	☀	☾	☀	☾
<6 meses <5Kg	AL	AL	AL	AL	AL	AL
6-11 meses 5-9Kg	AL	AL 5	AL	AL	AL	AL
1-3 anos 10-14Kg						
4-8 anos 15-24Kg	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL	AL AL	AL AL
9-11 anos 25-34Kg	AL AL AL	AL AL 15 AL	AL AL AL	AL AL AL	AL AL AL	AL AL AL
12-14 anos 35-49Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL
>15 anos 50-69Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL
70-89Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL
90-120Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL	AL AL AL AL

AL Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg 5 Primaquina 5 mg 15 Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

Tabela 13 - Tratamento de malária por *P. falciparum* – Opção 2.

IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3
 <6 meses <5Kg			
 6-11 meses 5-9Kg	 		
 1-6 anos 10-18Kg	  	 	 
 7-11 anos 19-29Kg	 		
 12-14 anos 30-49Kg	   	 	 
 >15 anos 50-69Kg	   	 	 
 70-89Kg	   	 	 
 90-120Kg	   	 	 

 Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg
  Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg
  Primaquina 5 mg
  Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

2.8.2.3.2 Gestantes

Em gestantes e em crianças com menos de 6 meses de vida, a terapia antimalárica ocorrerá com o uso do derivado de Artemisinina uma vez que quando comparado com o tratamento com quinina, atenua casos de morbimortalidade. Dessa maneira, o tratamento acontecerá durante todo o período de gestação, bem como o monitoramento do bebê após seu nascimento. O tratamento poderá ser realizado com Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg (**Tabela 14**) ou Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg (**Tabela 15**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 14 - Tratamento de malária por *P. falciparum* em gestantes – Opção 1.

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3	
						
 9-11 anos 25-34Kg	 	 	 	 	 	 
 12-14 anos 35-49Kg	 	 	 	 	 	 
 >15 anos 50-69Kg	 	 	 	 	 	 
 70-89Kg	 	 	 	 	 	 
 90-120Kg	 	 	 	 	 	 

 Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

Tabela 15 - Tratamento de malária por *P. falciparum* em gestantes – Opção 2.

IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3
 12-14 anos 35-49Kg	 	 	 
 >15 anos 50-69Kg	 	 	 
 70-89Kg	 	 	 
 90-120Kg	 	 	 

 Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

2.8.2.4 Infecções mistas

Em caso de infecções mistas por *P. falciparum* e *P. ovale* (ou *P. vivax*), o tratamento deverá ser realizado com Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg (**Tabela 16**), em qualquer idade, ou Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg para crianças até 6 anos de idade, e Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg para indivíduos de 7 anos ou mais (**Tabela 17**). Essas drogas são eficazes para todas as espécies uma vez que são esquizonticidas sanguíneas. No caso de infecção mista com *P. vivax*, independente da escolha do tratamento, deverá ser associado, por sete dias, a primaquina (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 16 - Tratamento de malária mista – Opção 1.

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
<6 meses <5Kg	AL	AL	AL	AL	AL	AL				
6-11 meses 5-9Kg	AL	AL 5	AL	AL 5	AL	AL 5	5	5	5	5
1-3 anos 10-14Kg	AL	AL 5 5	AL	AL 5 5	AL	AL 5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
4-8 anos 15-24Kg	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL 15	15	15	15	15
9-11 anos 25-34Kg	AL AL AL	AL AL 15 AL	AL AL AL	AL AL 15 AL	AL AL AL	AL AL 15 AL	15	15	15	15
12-14 anos 35-49Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	15 15	15 15	15 15	15 15
>15 anos 50-69Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	15 15	15 15	15 15	15 15
70-89Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15
90-120Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15

Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg
 Primaquina 5 mg
 Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

Tabela 17 - Tratamento de malária mista – Opção 2.

IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
<6 meses <5Kg	25 50	25 50	25 50				
6-11 meses 5-9Kg	25 50 5	25 50 5	25 50 5	5	5	5	5
1-6 anos 10-18Kg	25 50 25 50 5 5	25 50 25 50 5 5	25 50 25 50 5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
7-11 anos 19-29Kg	100 200 15	100 200 15	100 200 15	15	15	15	15
12-14 anos 30-49Kg	100 200 100 200 15 15	100 200 100 200 15 15	100 200 100 200 15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
>15 anos 50-69Kg	100 200 100 200 15 15	100 200 100 200 15 15	100 200 100 200 15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
70-89Kg	100 200 100 200 15 15 15	100 200 100 200 15 15 15	100 200 100 200 15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15
90-120Kg	100 200 100 200 15 15 15 15	100 200 100 200 15 15 15 15	100 200 100 200 15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15

Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg
 Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg
 Primaquina 5 mg
 Primaquina 15 mg

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

2.8.2.4.1 Gestantes

No caso de infecções mistas, as gestantes, em qualquer trimestre, e crianças com menos de 6 meses de vida devem utilizar somente o derivado de Artemisinina. Contudo, as gestantes devem realizar semanalmente o tratamento de cloroquina profilática de recaídas (5 mg/kg/dose) até o primeiro mês de lactação, isso decorre por não poderem ser tratadas com a primaquina (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

2.8.3 Malária complicada

O paciente que apresentar sinais e sintomas característicos de malária complicada (**Tabela 18**) deverá receber o tratamento, preferencialmente, em uma unidade hospitalar de referência, uma vez que é considerada uma emergência médica. E quanto mais rápida for iniciada a terapia antimalárica, mais chances de sobrevivência o paciente terá.

Diante disso, o paciente acometido terá de realizar exames laboratoriais como: glicemia, quantificação da parasitemia, gasometria arterial, hemograma e exames de função hepática e renal. Assim como exames clínico-neurológicos para avaliar o estado de consciência do paciente. A malária grave é manejada como caso de sepse grave, assim sendo, há a prescrição de antibióticos de amplo espectro, os quais devem ser monitorados uma vez que há a possibilidade de coinfeção bacteriana, essencialmente em pacientes sondados, internados em unidade de terapia intensiva e imunodeprimidos.

Outros fatores importantes consistem em, se possível averiguar o peso do paciente para que os cálculos das posologias sejam os mais precisos possíveis, bem como os parâmetros da circulação e da respiração precisam ser constantemente avaliados (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Tabela 18 - Manifestações clínicas e laboratoriais indicativas de malária grave e complicada.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dor abdominal intensa (ruptura de baço, mais frequente em <i>P. vivax</i>) ▪ Mucosas amareladas, icterícia (não confundir com mucosas hipocoradas) ▪ Mucosas muito hipocoradas (avaliada fora do ataque paroxístico febril) ▪ Redução do volume de urina a menos de 400 mL em 24 horas ▪ Vômitos persistentes que impeçam a tomada da medicação por via oral ▪ Qualquer tipo de sangramento ▪ Falta de ar (avaliado fora do ataque paroxístico febril) ▪ Extremidades azuladas (cianose) ▪ Aumento da frequência cardíaca (avaliar fora do acesso malárico) ▪ Convulsão ou desorientação (não confundir com o ataque paroxístico febril) ▪ Prostração (em crianças) ▪ Comorbidades descompensadas
MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia grave ▪ Hipoglicemia ▪ Acidose metabólica ▪ Insuficiência renal ▪ Hiperlactatemia ▪ Hiperparasitemia (> 250.000/mm³ para <i>P. falciparum</i>)

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

De acordo com a OMS, o tratamento para malária grave consiste na administração intravenosa ou intramuscular de artesunato por no mínimo 24 horas até que se possa administrar um antimalárico oral. Esse tratamento é recomendado para crianças menores e lactantes, gestantes em qualquer trimestre de gestação e em período de amamentação e em adultos. O paciente que estiver apto a receber medicação oral, deverá ter o tratamento prescrito com Artemisinina por três dias.

Nesse sentido, crianças com peso menor a 20 kg devem receber a posologia de 3,0 mg/kg/dose, enquanto crianças com peso maior que 20 kg e adultos a posologia de 2,4 mg/kg/dose. A administração do medicamento deverá respeitar as restrições quanto ao uso da primaquina (**Figura 17**).

Em caso de ausência de Artesunato injetável na unidade hospitalar, a terapia deverá ser iniciada com o uso de Artemisinina até a disponibilidade do injetável. Há também a possibilidade da utilização alternativa intravenosa de Clindamicina (20 mg/kg/dia, dividido em três doses, por sete dias), porém a droga tem ação esquizotocida lenta.

Mesmo com as evidências de melhora da malária grave, o paciente terá que continuar recebendo medidas de suporte à vida para que haja a prevenção de recaídas, resistências, recrudescência e de novas transmissões (BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020).

Figura 17 - Esquema de tratamento de malária grave.

ARTESUNATO INJECTÁVEL PARA TRATAMENTO DA MALÁRIA GRAVE

1 PESE O PACIENTE

2 VERIFIQUE O NÚMERO DE FRASCO(S) NECESSÁRIO(S)

Peso	Menos de 25 kg	26-50 kg	51-75 kg	76-100 kg
Frasco de 60 mg	1	2	3	4

3 RECONSTITUA

■ Active o medicamento: artesunato pó + 1 ampola de bicarbonato

4 DILUA

■ Artesunato reconstituído - solução salina (ou destilada a 5%)
■ Volume de diluição

	IV	IM
Volume de solução de bicarbonato	1 ml	1 ml
Volume de solução salina	3 ml	2 ml
Volume total	4 ml	3 ml
Concentração da solução de artesunato	15 mg/ml	20 mg/ml

IMPORTANT
Água para injeção não é um diluente

5 CALCULE A DOSE

■ Consulte e refira a dose necessária a em ml de acordo com a via de administração

Via intravenosa (IV)

Concentração: 15 mg/ml

Exemplo:
Dose necessária (D) para uma criança de 8 kg:
 $3,0 \times 8 = 2,4 \text{ ml}$
2,4 ml arredondado para 3 ml

Via intramuscular (IM)

Concentração: 20 mg/ml

Exemplo:
Dose necessária (D) para uma criança de 8 kg:
 $3,0 \times 8 = 2,4 \text{ ml}$
2,4 ml arredondado para 3 ml

Peso (kg)	Dose (mg/ml)
6 - 7	20 - 2
8 - 10	30 - 3
11 - 13	40 - 4
14 - 16	50 - 5
17 - 20	60 - 6

Peso (kg)	Dose (mg/ml)
20 - 25	60 - 6
26 - 30	70 - 7
30 - 33	80 - 8
34 - 37	90 - 9
38 - 41	100 - 10
42 - 45	110 - 11
46 - 50	120 - 12
51 - 54	130 - 13
55 - 58	140 - 14
59 - 62	150 - 15
63 - 66	160 - 16
67 - 70	170 - 17
71 - 75	180 - 18
76 - 79	190 - 19
80 - 83	200 - 20
84 - 87	210 - 21
88 - 91	220 - 22
92 - 95	230 - 23
96 - 100	240 - 24

6 ADMINISTRE

■ Injeção única de 3-4 ml por sessão.

■ Injeção única. Dose se deve repetir a 6 ml em frasco diluído.

7 POSOLOGIA

Dê em 3 parcerias doses, mesmo que o paciente possa tomar a medicação por via oral.

- Dia 1: Dose 1: na admissão (0 Hora); Dose 2: 12 horas depois
- Dia 2: Dose 3: 24 horas após a primeira dose

• Após as 3 doses parenterais:

- Se o paciente não pode tomar medicação oral, continuar com o tratamento parenteral a cada 24 horas, por um máximo de 7 dias, até que a medicação oral possa ser administrada.
- Se o paciente pode tomar medicação oral, prosseguir em curso de 5 dias completos de terapia sustentada com derivados de artemisinina (ACT) por via oral.

• Auso a evolução do paciente regularmente.

IMPORTANTE

- Prepare uma solução nova para cada administração.
- Descarte qualquer solução não usada.

Nota: O bebê recebeu uma dose única de artesunato em pó de 15 mg em 4 ml IV. 15 kg de peso corporal requer uma dose única de 2,4 ml.

2.9 Nova tecnologia

2.9.1 Tafenoquina

Em 2019 a ANVISA concedeu o registro do succinato de tafenoquina para o tratamento contra a malária, e com as avaliações realizadas pela Conitec, o Ministério da Saúde incorporou, em 2021, o medicamento no SUS (**Tabela 19**).

Tabela 19 - Ficha com a descrição técnica da tafenoquina.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tafenoquina
Nome comercial	Kozenis®
Apresentação	Comprimidos revestidos, contendo 150 mg de tafenoquina, é apresentado em embalagem com 2 (duas) unidades
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Fabricante	Piramal Enterprises Limited
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para a cura radical (prevenção de recidiva) de malária por <i>Plasmodium vivax</i> , em pacientes com 16 anos de idade ou mais que estejam recebendo cloroquina como terapia para a infecção aguda por <i>P. vivax</i>
Indicação proposta	Cura radical (prevenção de recidiva) de malária por <i>Plasmodium vivax</i>
Posologia e Forma de Administração	Todos os pacientes devem ser testados para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) antes da prescrição. Deve ser concomitantemente administrado com cloroquina no primeiro ou segundo dia da administração de cloroquina. Deve ser administrado com alimentos para aumentar a absorção sistêmica e para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais. Uma dose única de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg de tafenoquina) é recomendada.

Fonte: Bula do medicamento Kosenis® aprovada pela Anvisa.

Fonte: BRASIL - CONITEC, Relatório de Recomendação, 2021.

Nas infecções ocasionadas por *P. vivax* e *P. ovale*, alguns protozoários se mantêm na forma de hipnozoítos, ou seja, ficam nos hepatócitos sem se manifestar ou se multiplicar. Nesse viés, essas estruturas ficam ‘adormecidas’ nas células podendo, posteriormente, gerar recaídas. Com isso, a nova tecnologia ajuda na prevenção da recaída da doença, pois age essencialmente nos hipnozoítos, assim como a primaquina.

No entanto, a utilização de tafenoquina durante o tratamento deve ser evitada em pacientes com deficiência enzimática de G6PD (atividade da enzima < 30% do normal) uma vez que há alto risco de anemia hemolítica aguda. Para que se possa prescrever a tafenoquina com segurança, há a necessidade de se realizar um teste

quantitativo que avalie o nível da atividade enzimática de G6PD no sangue. Esse teste trata-se de um teste colorimétrico, e seu resultado indica a atividade enzimática como uma razão em relação à hemoglobina (U/g Hb) (**Tabela 20**).

As indicações para seu uso consistem em ter o diagnóstico positivo por *P. vivax* (monoinfecção), não ser gestante ou não estar amamentando, ter atividade enzimática de G6PD igual ou maior que 6,1 U/g Hb, ter 16 anos ou mais e receber cloroquina como terapia para as formas sanguíneas do *Plasmodium vivax*.

No que concerne a posologia, diferentemente do seu análogo, a primaquina, a qual deve ser administrada durante 14 dias, a tafenoquina é dose única, utiliza-se dois comprimidos de 150 mg cada. Sendo administrada em conjunto com a cloroquina, no primeiro ou no segundo dia de tratamento. Vale ressaltar a importância da ingestão de alimentos para aumentar a absorção e atenuar os efeitos adversos gastrointestinais (**Tabela 20**) (BRASIL. Ministério da Saúde e Conitec, 2021).

Tabela 20 - Ficha com a descrição técnica do teste quantitativo de G6PD.

Tipo	Produto para saúde
Nome comercial	G6PD STRIP ECO Teste (tiras de teste) STANDARD G6PD Analyzer (analisador)
Detentor do registro	Eco Diagnóstica Ltda (Brasil)
Fabricante legal	Eco Diagnóstica Ltda (Brasil) - tiras de teste SD Biosensor, INC (Coreia do Sul) - analisador
Indicação aprovada na Anvisa	Método enzimático colorimétrico <i>in vitro</i> para detecção quantitativa da concentração de hemoglobina total e da atividade enzimática da G6PD (glicose-6-fosfato-desidrogenase) em amostra de sangue total humano.
Configuração do kit	O kit é comercializado na seguinte configuração (1, 25, 50 ou 100 tiras): <ul style="list-style-type: none"> • Tira de teste G6PD; • Tampão de extração; • Pipeta capilar (10ml) descartável; • Chip; • Instruções de uso.
Descrição do método	- Cuidado com armazenamento e estabilidade do teste:

Tabela 20 – (continuação)

	<p>Armazenar as <i>strip</i> teste em temperatura entre 2 e 30°C até a data de validade indicada na embalagem de alumínio selada. A tira teste deve permanecer na embalagem selada até o momento do uso. Não congelar. Não armazenar o kit em temperatura superior a 30°C. Deve-se tomar cuidado para proteger os componentes do kit de contaminação. Não usar o kit se tiver evidência de contaminação microbiológica ou precipitação. Contaminação biológica de pipetas, coletores ou reagentes podem levar a falsos resultados.</p> <p>- <i>Cuidado com a amostra:</i> Sangue total capilar deve ser colhido assepticamente (com algodão e álcool 70%) na ponta do dedo; deve ser testado imediatamente após a coleta. Sangue total venoso deve ser colhido em tubo contendo anticoagulante heparina ou EDTA por punção venosa; pode ser testado em até 8 horas se armazenado em temperatura ambiente e dentro de um dia após coleta, se armazenado entre 2-8°C.</p> <p>- <i>Realização do teste:</i> Inserir o chip no analisador. Inserir a <i>strip</i> teste no aparelho e encaixar até o final. Abrir a tampa da câmara de medição do analisador. Coletar amostra com a pipeta capilar do kit, manuseando-a horizontalmente; por ação capilar a amostra vai subir pela pipeta até a linha preta. Introduzir a pipeta no frasco do tampão de extração e misturar à amostra, soltando o bulbo da pipeta de 8 a 10 vezes. Descartar a pipeta e retirar uma nova da embalagem. Coletar com a pipeta nova, também em posição horizontal, a solução 'amostra + tampão' e aguardar a solução subir até a marcação preta por ação capilar. Em seguida, aplicar a solução no orifício de aplicação da amostra na <i>strip</i> teste, previamente inserida no analisador e fechar a câmara de medição. Aguardar 2 minutos para a visualização do resultado no visor do analisador.</p>
--	---

Fonte: BRASIL - CONITEC, Relatório de Recomendação, 2021.

2.10 Profilaxia

Recentemente, a OMS recomendou a vacina RTS,S para combater a malária, decorrente do *Plasmodium falciparum*, em crianças que vivem em regiões onde a transmissão desse parasito é moderada ou alta. No entanto, ainda faz-se necessário aplicar várias medidas de proteção individual, que podem ser adotadas pela população para reduzir a possibilidade da picada do mosquito vetor (OMS).

Já é de conhecimento que o vetor da doença são os mosquitos do gênero *Anopheles*, por conta disso, uma excelente maneira de afastar esses insetos dos seres humanos é a utilização de repelentes e inseticidas. O mais eficaz é o repelente à base de dietiltoluamida (DEET) que deve ser aplicado na pele para afastar os mosquitos dessa região. Assim como, a utilização de roupas de manga longa, utilização de telas nas portas e janelas e mosquiteiros com inseticidas (**Tabela 21**) (BRASIL. Ministério da saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

Tabela 21 - Proteção contra picadas de insetos.

PROTEÇÃO CONTRA PICADAS DE INSETOS
→ Informação sobre o horário de maior atividade de mosquitos vetores de malária, do pôr do sol ao amanhecer.
→ Uso de roupas claras e com manga longa, durante atividades de exposição elevada.
→ Uso de medidas de barreira, tais como telas nas portas e janelas, ar-condicionado e uso de mosquiteiro impregnado com inseticida de longa duração.
→ Uso de repelente à base de DEET (N-N-dietilmetatoluamida) que deve ser aplicado nas áreas expostas da pele, seguindo a orientação do fabricante. Em crianças menores de 2 anos de idade não é recomendado o uso de repelente sem orientação médica. Para crianças entre 2 e 12 anos, usar concentrações até 10% de DEET, no máximo três vezes ao dia, evitando-se o uso prolongado.

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

Uma das medidas é instruir as pessoas para evitarem situações de risco elevado de transmissão da doença (**Tabela 22**), ou seja, o indivíduo que deseja viajar ao local de alta transmissibilidade do parasito é importante que o viajante adote medidas protetoras, como por exemplo, consultar algum médico antes de viajar, com o intuito de ter um acesso precoce aos medicamentos para prevenir a forma grave da doença ou a morte. Além de observar se o destino a ser visitado tem condições de oferecer acesso ao viajante os serviços de saúde necessários em menos de 24 horas. Bem como ter um cuidado a mais com os grupos que apresentam um risco elevado de desenvolver a doença em sua forma grave (**Tabela 22**) (BRASIL. Ministério da saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

Tabela 22 - Situações de risco elevado de transmissão de malária e Riscos elevados de doença grave.

SITUAÇÕES DE RISCO ELEVADO DE TRANSMISSÃO DE MALÁRIA
<ul style="list-style-type: none"> → Itinerário da viagem: destino que inclua local com níveis elevados de transmissão de malária e/ou transmissão em perímetro urbano. Nesses casos considerar ainda: → Objetivo da viagem: viajantes que realizam atividades do pôr do sol ao amanhecer. → Condições de acomodação: dormir ao ar livre, em acampamentos, barcos ou habitações precárias sem proteção contra mosquitos. → Duração da viagem: período da viagem maior que o período de incubação da doença, ou seja, permanecer no local tempo maior que o período mínimo de incubação da doença (sete dias). → Época do ano: viagem próxima ao início ou término da estação chuvosa.
<ul style="list-style-type: none"> → Altitude do destino: destinos até 1.000 m de altitude. → Caso o acesso ao sistema de saúde no destino seja distante mais de 24 horas.
APRESENTAM RISCO ELEVADO DE DOENÇA GRAVE
<ul style="list-style-type: none"> → Indivíduos provenientes de áreas onde a malária não é endêmica. → Crianças menores de 5 anos de idade. → Gestantes. → Idosos. → Esplenectomizados. → Pessoas com imunodeficiência. → Neoplasias em tratamento. → Transplantados.

Fonte: BRASIL - Ministério da Saúde, 2020.

A quimioprofilaxia é uma outra forma de prevenção, que tem como objetivo usar fármacos antimaláricos em dose subterapêutica, com o propósito de reduzir as formas clínicas graves ou o óbito devido a infecção por *P. falciparum*. Essa medida profilática, só deve ser usada em situações onde o risco dos efeitos adversos das drogas for inferior ao risco de doença grave ou morte pela malária. Nesse viés, as drogas utilizadas para essa terapia são: doxiciclina, mefloquina, cloroquina e a combinação

de atovaquona com proguanil. Nenhum desses fármacos tem ação contra esporozoítos e hipnozoítos, portanto, não previne a infecção pelo *Plasmodium spp* ou as recaídas provocadas pelo *P. vivax* ou *P. ovale* (BRASIL. Ministério da saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

2.11. Desafios

Apesar de alguns países, como Argentina e Paraguai, terem o Certificado de Eliminação da Malária, disponibilizado pela OMS, a erradicação da doença ainda possui desafios no que se diz respeito às resistências tanto aos inseticidas quanto aos medicamentos.

2.11.1 Resistência aos inseticidas

O uso de inseticidas de longa duração e de pulverização residual interna estão entre os métodos mais eficazes para o controle e para a eliminação da malária. Entretanto, conforme o Relatório Mundial da Malária, vários países notificaram a resistência do vetor malárico às substâncias utilizadas. Diante disso, em uma investigação realizada pela OMS, mostrou que apesar da resistência ocorrida, os inseticidas ainda são eficazes uma vez que o *Anopheles* ao estar exposto aos inseticidas, pode não morrer imediatamente, mas absorve as substâncias presentes, enquanto procura um modo de picar o hospedeiro humano, o que pode ocasionar em sua morte e interrupção da transmissão do parasito posteriormente (WHO, 2016).

2.11.2 Resistência aos medicamentos

As drogas antimaláricas têm sido o pilar para o tratamento, o controle e a profilaxia contra a doença. Nesse sentido, desde o século passado tem-se o conhecimento da resistência aos medicamentos como a cloroquina e a pirimetamina pelas cepas de *P. falciparum* o que tem atenuado, logo, a eficácia clínica da terapia medicamentosa (ALENCAR et al, 1982; WHO, 2021).

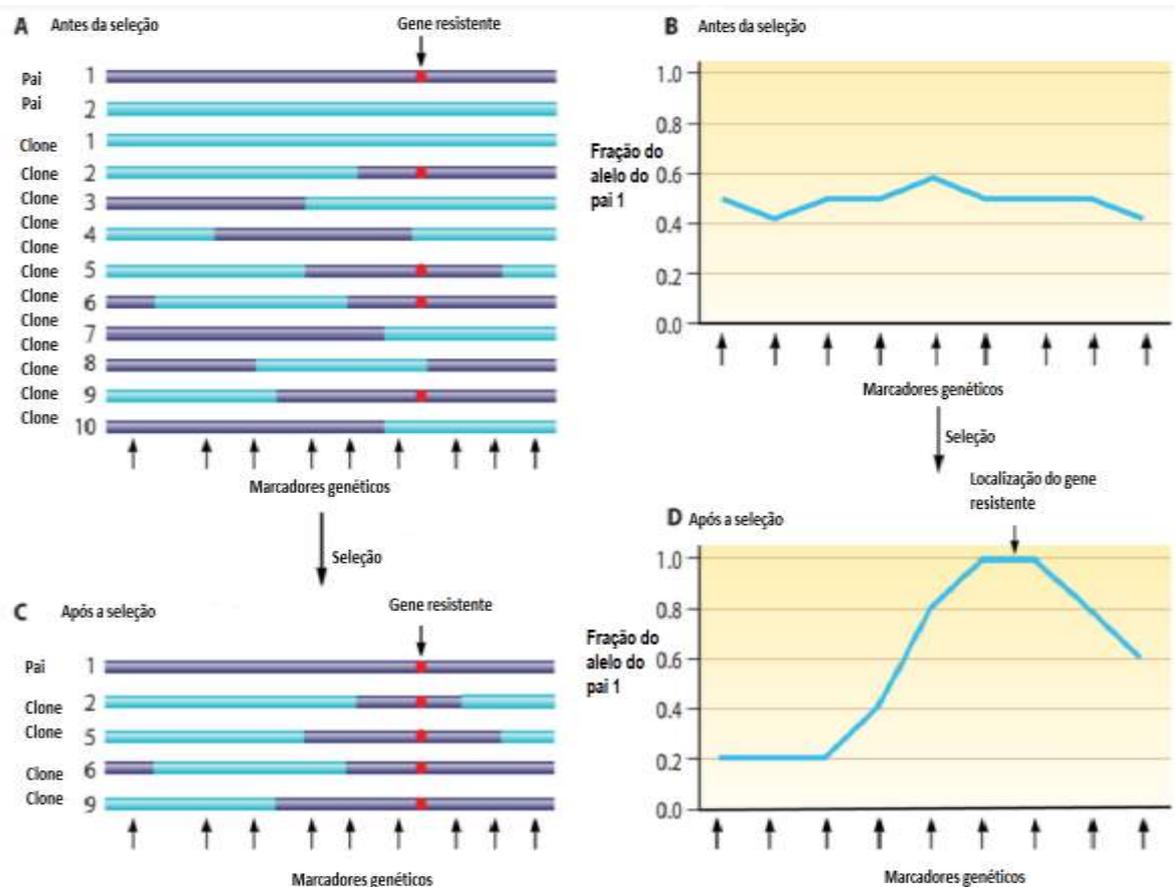
2.11.2.1 Resistência à artemisinina

Em reflexo à resistência do parasito à cloroquina e outros antimaláricos, o tratamento passou a utilizar drogas à base de artemisinina que foi eficaz para uma importante atenuação da transmissão do *Plasmodium spp.* Entretanto, houve relatos da resistência das drogas à base de artemisinina pelo *P. falciparum* e isso fortaleceu para reduzir a eficácia clínica e potencializar a resistência aos medicamentos.

Os estudos genéticos e genômicos (**Figura 18**) têm contribuído para analisar as características do parasito, essencialmente as ligadas à resistência aos medicamentos. Nesse viés, as pesquisas abrangem estratégias de mapeamento de ligação manejando os cruzamentos genéticos, os estudos de associação ampla do genoma (GWAS) in vitro seguida por análise de expressões gênicas (Su XZ et al.; 2019).

Estudos apontaram que os pacientes tratados com artemisinina e que tiveram níveis reduzidos de eliminação parasitária, o sequenciamento genômico do parasito apresentava mutações no gene codificador da proteína propulsora K13. Nesse sentido, a inserção dessas mutações no locus K13 demonstraram que essa proteína é um fator importante na resistência à artemisinina. Sendo o gene Pfk13 um interessante marcador para a resistência em *P. falciparum* (Su XZ et al.; 2019).

Figura 18 - Diagrama ilustrando o princípio de recombinação genética e seleção de grupo de ligação. (A) Recombinação genética entre as linhas parentais (roxo e azul) resulta em progênies que abrigam várias combinações de segmentos de cromossomos parentais. As barras representam segmentos cromossômicos com um marcador de resistência do pai 1 (ponto vermelho) distribuído entre as progênies. Setas pretas na parte inferior denotam as posições de marcadores genéticos polimórficos entre os dois pais. (B) Proporções de alelos resistentes do pai 1, mostrando aproximadamente 50% das proporções de alelos dos pais antes da seleção. (C) Após a seleção, apenas os parasitos portadores do alelo resistente (ponto vermelho) sobrevivem. (D). Um gráfico das razões de alelos resistentes mostra frequência aumentada (para 100%) em um locus do segmento cromossômico, sugerindo pelo menos um determinante genético que contribui para a sobrevivência do parasito ou resistência à pressão de seleção no locus. Mapeamento preciso com progênies recombinantes adicionais e marcadores genéticos podem identificar o (s) gene (s) que conferem a resistência.



Fonte: Su XZ et al.; 2019 (adaptada ao português).

3. VACINAS

Diferentes estratégias globais e metas são direcionadas para o tratamento da malária com foco no controle e eliminação da doença nos próximos 15 anos. Embora progressos tenham sido relatados pela OMS (21 países em 2021), com redução do número de casos da doença em diversos países - e que podem posteriormente se tornar livres de malária - ainda é uma doença infecciosa de suma importância na saúde pública. Ademais, a malária permanece sendo a causa primária de enfermidade e morte de crianças na África sub-Saariana, com morte anual de 260 milhões de crianças abaixo de 5 anos de idade por *P. falciparum*. Além disso, os desafios para manejo e erradicação da doença persistem também pela resistência às drogas antimaláricas e aos inseticidas de longa duração.

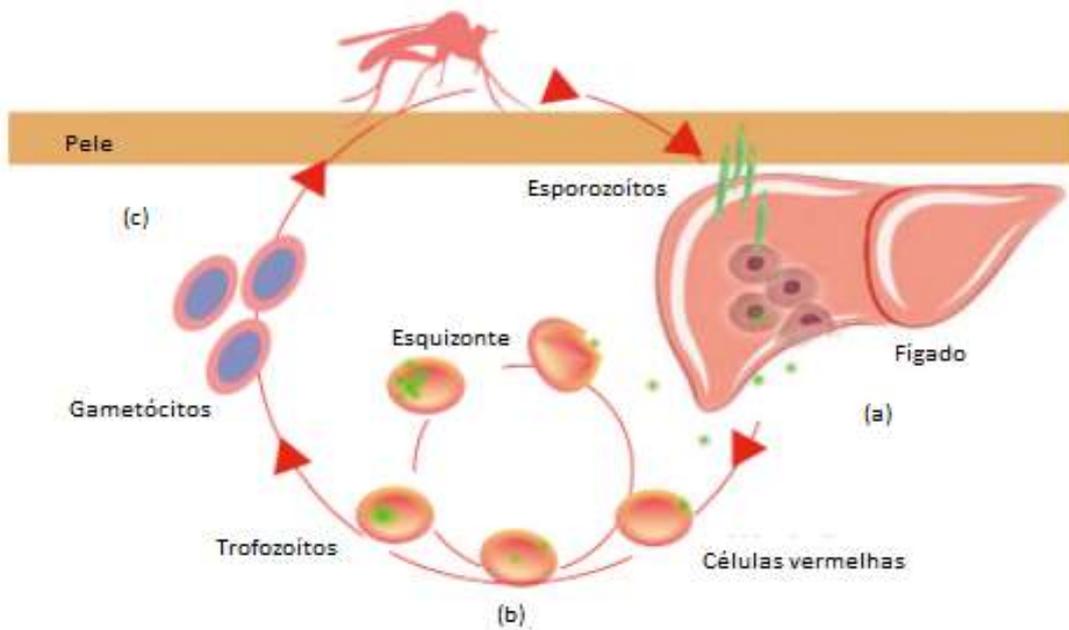
Novas tecnologias, como o desenvolvimento de uma vacina segura, com custo-benefício e efetiva, podem ser significativas para controle e erradicação da malária. Vários estudos foram direcionados para as principais abordagens no desenvolvimento de uma vacina contra malária: vacina atenuada, vacina empregando engenharia genética, vacina criadas a partir de subunidades imunogênicas.

Considerando o ciclo biológico do *P. falciparum*, as vacinas podem ser divididas em três tipos (**Figura 19**):

- a) pré- eritrocítica,
- b) de estágio sanguíneo e
- c) vacina de bloqueio de transmissão (*transmission-blocking vaccines* - TBVs).

Estratégias e vacinas foram testadas em estudo e dados foram promissores (**Tabela 23**).

Figura 19 - As vacinas têm como alvo o ciclo de vida do *P. falciparum*. (a) **Vacina pré-eritrocítica** contra *P. falciparum*: vacina produz anticorpos que atacam hepatócitos infectados ou interferem durante a proliferação do parasito nessas células. (b) **vacina de estágio sanguíneo assexual**: o objetivo é reduzir a carga parasitária ou eliminar parasitos circulantes. (c) vacina visa **controlar a transmissão dos parasitos** de hospedeiros humanos para mosquitos vetores.



Fonte: ZHENG, J. *et al.*, 2019 (adaptada ao português).

Tabela 23 - Lista de vacinas contra *Plasmodium* de estágio pré-eritrocítico, estágio sanguíneo assexuado e vacinas de bloqueio de transmissão.

Grupo da vacina	Nome da vacina	Tipo de vacina	Antígeno malárico alvo	Mecanismo de ação
Vacinas pré-eritrocíticas	Vacinas PfCSP		PfCSP	Anticorpos para PfCSP bloqueiam a invasão esporozoitica das células do fígado
	RTS,S/AS01 e RTS,S/AS02	Vacinas de subunidade	Antígeno de superfície da hepatite B e as regiões centrais de repetição e região C-terminal de CSP	Resposta imune protetiva após vacinação com RTS,S é dependente principalmente das respostas do anticorpo contra a região de repetição central
	Vacinas de bactéria PfCSP		PfCSP	Bactéria precisa de assistência para estimular o sistema imune inato
	Vacinas TRAP	Vacinas de subunidade	SSP-2	Anticorpos contra SSP-2 bloqueiam a invasão das glândulas salivares dos mosquitos e dos hepatócitos
	Vacinas LSA	Vacinas de subunidade	LSA-1/LSA-3	Elicita a resposta antigênica pré-eritrocítica na maioria dos indivíduos com diferentes grupos de idade
	Vacinas PfSPZ	Vacinas atenuadas	PfSPZ	Anticorpos contra PfSPZ bloqueiam a chegada do parasita no fígado ou bloqueiam durante o seu desenvolvimento neste órgão
Vacinas de estágio sanguíneo assexuado	Vacinas MSP1	Vacinas de subunidade	MSP142/MSP138/MSP183	Anticorpos contra MSP1 bloqueiam a invasão do eritrócito pelo parasita
	Vacinas AMA-1	Vacinas de subunidade	AMA-1	AMA-1 tem papel essencial na sobrevivência do parasita. Anticorpos contra AMA-1 podem matar o parasita
	Vacinas Rh	Vacinas de subunidade	Rh5	Anticorpos contra Rh5 bloqueiam a invasão do eritrócito pela formação de complexo com cyrpa e ripr
Vacinas de bloqueio de transmissão	Vacinas Pfs25	Vacinas de subunidade	Pfs25	Pfs25 é o alvo pelo qual o parasita sobrevive e interage com o intestino médio do mosquito. Anticorpos contra Pfs25 controlam a transmissão de parasitas da malária de hospedeiros humanos para mosquitos vetores
	Vacinas Pfs48/45	Vacinas de subunidade	Pfs48/45 C-terminus	Pfs48/45 é o alvo pelo qual o gameta masculino se junta ao gameta feminino. Anticorpos contra Pfs48/45 conseguem induzir resposta de anticorpos que bloqueiam a transmissão durante a infecção

Fonte: ZHENG, J. *et al.*, 2019 (adaptada ao português).

3.1 Vacina pré-eritrocítica

Também conhecida como vacina anti-infecciosa, tem como alvo principal os esporozoítos do *P. falciparum*. O estado pré-eritrocítico é o período em que os esporozoítos circulam pela corrente sanguínea e infectam hepatócitos para realizar a esquizogonia, momento que precede a invasão das hemácias. Assim, o objetivo da vacina é induzir a produção de anticorpos específicos que matam hepatócitos infectados e que interferem no parasito durante a infecção dessa célula. Dessa forma, impedem a infecção das células do fígado e o desenvolvimento da forma hepática do parasito, então, limitando a invasão das hemácias (**Figura 19 (a)**). As vacinas pré-

eritrocíticas precisam ter 100% de taxa de proteção para realmente fornecer um efeito de proteção (ZHENG, J. *et al.*, 2019).

Os estudos para o desenvolvimento de vacinas pré-eritrocíticas estão focados em vacinas de subunidade contra proteínas do parasito, como as proteínas PfCSP, TRAP e LSA, com importante papel na invasão dos hepatócitos. Exemplificando, a PfCSP é uma proteína de 40 a 60kDa localizada na superfície do esporozoíto maduro. A vacina de DNA contra PfCSP está em fase de estudo há anos no corpo humano. Nesse sentido, a gp96NTD-CSP foi desenvolvida; a gp96 é uma HSP (heat shock protein) capaz de ser efetivamente apresentada ao MHC I e levar a ativação de células TCD8+. A CSP, no entanto, é capaz de gerar resposta protetiva em camundongos, mas são menos imunogênicas em humanos: isso pode ser devido ao fato de a vacina de DNA não estimular nível satisfatório de anticorpos ou da incapacidade das células T de gerar uma resposta que realmente elimina os parasitos (ZHENG, J. *et al.*, 2019).

3.1.1 RTS,S/AS01

A vacina recombinante em questão é a mais promissora entre as vacinas da classe e em geral. É desenvolvida com epítopos R e T de células B e T recombinados com com a porção C-terminal de PfCSP (*Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein) de PF 3D7, proteína de superfície (S) do vírus da hepatite C e, como adjuvante, cópia da proteína S. AS01, que aumenta a resposta imune. No entanto, a porção C-terminal de PfCSP, que contém epítopos de suma importância para a resposta TCD4+, tem alta diversidade genética e pode levar à falta de proteção de uma forma ampla. Assim, o estudo da variação dessa região é essencial para o desenvolvimento de uma vacina eficaz e de uso disseminado (ZHENG, J. *et al.*, 2019). Para a avaliação dos efeitos adversos e o efeito na incidência clínica de malária, 3084 crianças (com idade de 3 a 7 anos) participaram de um estudo clínico de fase III, que durou 3 anos. Foram reportados 66 casos de malária grave nos 3 anos de estudo.

A malária continua sendo a principal causa de doença infantil e morte na África Subsaariana. Mais de 260 mil crianças africanas com menos de cinco anos morrem por malária anualmente.

No entanto, no dia 06/10/2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o uso generalizado da vacina RTS,S/AS01 para combater a malária em crianças na África subsaariana, o que é considerado um momento histórico tendo em vista as inúmeras perdas que essa doença proporcionou. A sua recomendação é baseada em um programa piloto que ocorreu na Gana, Quênia e Malawi, onde foram administradas mais de 2 milhões de doses e a vacina em questão foi a única que mostrou eficácia em reduzir significativamente os casos de malária grave, chegando a uma redução de 30%. Todavia, para fazer uma vacinação de longa escala é necessário financiamento. Para o programa piloto, houve a colaboração de três órgãos da saúde global Gavi, a Vaccine Alliance; Fundo Global de Combate à AIDS, Tuberculose e Malária; e Unitaid.

Através do programa piloto foi possível perceber que:

- A entrega é viável, ou seja, a cobertura de vacinação é boa e equitativa.
- Mais de dois terços das crianças que não dormem embaixo de um mosquito estão se beneficiando com a vacina.
- Possui forte perfil de segurança.
- Não causou nenhum impacto negativo no uso de mosquiteiros ou na busca de saúde para tratar doenças febris e em outras vacinas infantis.
- Alto custo-efetivo.

3.2 Vacinas de estágio sanguíneo assexual

É quando o parasito está no sangue, invadindo as hemácias, que se dão os sintomas da malária. A presença do parasito e de suas fases (merozoítos, trofozoítos, esquizontes e gametócitos) ocasionam patologia severa e morte por *P. falciparum*. O estímulo para o estudo desse tipo de vacina foi baseado em evidências de que existe certa imunidade contra formas sanguíneas do *P. falciparum* em pessoas que habitam áreas endêmicas e possuem infecção repetitiva: a invasão das células sanguíneas é imuno-controlada, menor e, conseqüentemente, há menos sintomas ou leva a uma infecção assintomática (ZHENG, J. *et al.*, 2019).

Isso ocorre devido ao fato de que, depois da fase pré-eritrocítica, ao invadirem células sanguíneas, proteínas de superfície de merozoítos de *P. falciparum* podem permanecer na membrana das hemácias e serem expostas ao sistema imune,

estimulando respostas de células T e B. Estudos evidenciam que células T $\gamma\delta$ podem produzir anticorpos e conferir imunidade protetora contra o estágio sanguíneo da malária (ZHENG, J. *et al.*, 2019). Assim, as vacinas foram desenvolvidas para estimular respostas imunes que limitam ou bloqueiam invasão das hemácias e impedem a multiplicação dos merozoítos (**Figura 19 (b)**), sendo os seus alvos as proteínas de superfície do parasito, como AMA1, Rh (FRIMPONG, A. *et al.*, 2018) e MSP1 (ZHENG, J. *et al.*, 2019).

MSP1 é uma proteína de superfície do merozoíto com importante função na invasão de hemácias. AMA1, por sua vez, é expressa nos estágios de esporozoíto, hepático e sanguíneo e tem papel essencial na sobrevivência do *P. falciparum*. A vacina cujo alvo é Rh5 é a candidata mais promissora dessa classe de vacinas pois Rh5, ao invadir de forma rápida as hemácias, forma complexos com cyrpa e ripr, se ligando também à basigina. Assim, a vacina é capaz de evitar que o parasito invada as hemácias (ZHENG, J. *et al.*, 2019).

Embora essas vacinas sejam candidatas promissoras e confirmam alta resposta imunogênica, os antígenos alvos dessa tecnologia são altamente polimórficos e Rh5, que é uma proteína com boa conservação, é menos imunogênica (FRIMPONG, A. *et al.*, 2018). Como as pessoas podem ser infectadas em diferentes áreas por diferentes espécies de parasito e, considerando a complexidade dos antígenos da malária, é preciso ainda mais estudos epidemiológicos amplos - ao analisar como se dá a distribuição das espécies nas regiões e como essas mudam ao longo do tempo, pode ser possível desenvolver vacinas específicas para regiões específicas, já que, se proteínas do parasito presentes em uma pessoa infectada for diferente das proteínas usadas na vacina, a resposta imune vai ser ineficaz ou menos específica (ZHENG, J. *et al.*, 2019).

3.3 Vacinas cujo alvo é a fase sexual e fase do mosquito

Conhecidas como TBVs, as vacinas que bloqueiam a transmissão do parasito foram desenvolvidas para interromper a transmissão do parasito no hospedeiro humano para o mosquito vetor (ZHENG, J. *et al.*, 2019) por meio da estimulação do sistema imunológico contra proteínas alvo como Pfs48/45 e Pfs230 - antígenos pré-fertilização -, e Pfs 25 e 28 - antígenos pós-fertilização (FRIMPONG, A. *et al.*, 2018)

(Figura 19 (c)). De forma resumida, as TBVs aproveitam o fato de haver uma resposta imunológica funcional contra proteínas do parasito na forma sexuada dos mesmos, diminuindo a transmissão da malária (FRIMPONG, A. *et al.*, 2018). Zheng J et al relata que Sherrard et al descobriu a capacidade das TBVs em reduzir a densidade do parasito nas glândulas salivares do mosquito, assim, contribuindo para o aumento da eficácia da vacina pré-eritrocítica. Sabe-se que as células T impactam durante o estágio de transmissão: o lisato de hemácias infectadas com gametócitos maduros ocasiona em proliferação de células T e produção de IFN- γ . Além disso, a associação de células B e T melhora a resposta imunológica (ZHENG, J. *et al.*, 2019).

Os candidatos a vacinas cujo objetivo é interromper a transmissão da malária podem ser divididos em dois grupos (FRIMPONG, A. *et al.*, 2018): (1) TBV sexual, esporogênica ou da fase do mosquito e (2) TBV pré-eritrocítica. Espera-se dos candidatos (1) a capacidade de interromper a transmissão do *P. falciparum* do homem para o mosquito; e de (2) a capacidade de interromper a transmissão do parasito do mosquito para o homem. Dentre os candidatos, apenas a Pfs 25 e Pfs 230 foram estudadas em ensaios clínicos. De acordo com Frimpong A et al, uma grande limitação das TBVs é a incapacidade de obter maiores titulações de anticorpos, no entanto, considera-se a possibilidade de conjugar esses candidatos.

4. CONCLUSÃO

A malária é uma doença parasitária sabidamente negligenciada e de elevada endemicidade em diversos países, sendo o continente africano a região com maior número de casos (93%). Embora se conheça o meio de transmissão e o agente etiológico, bem como é feito o manejo da doença, a incidência da malária ainda é alarmante.

É imperativo reduzir o número de infecções e casos graves, além da necessidade evidente de tratamentos mais eficazes, ou mesmo possibilitar o acesso a estes, de forma que os indivíduos infectados sejam inseridos em toda a cadeia de cuidados. Ainda, o treinamento de profissionais de saúde habilitados, bem como o acesso da população a esses, permite que o diagnóstico seja feito de forma precoce, o que resulta em bloqueio da evolução para casos graves da doença. Tal medida culmina em um bom prognóstico da malária.

Não obstante, é necessário a constante busca e alinhamento mundial para o desenvolvimento de novas tecnologias e abordagens assertivas na profilaxia/tratamento da malária, de forma a alcançar maior economicidade, segurança e eficácia.

Por fim, não se esgota a necessidade de revisão e atualização do tema Malária, visto se tratar de doença parasitária, muito embora negligenciada, de maior impacto na saúde pública global.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, Fernando Helio; FERRARONI, J. J; SHRIMPSON, R. **Resistencia do Plasmodium falciparum ao fansidar, quinina e tetraciclina.** Rev. saúde pública ; 16(5): 299-302, 1982.

BRANDÃO, Fabiana. Universidade de Brasília. **Plasmodium spp. & Malária. Brasília, 2021.** 81 slides, color.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **SUCCINATO DE TAFENOQUINA.** Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351626162201851/>

BRASIL. Belo Horizonte. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, UFMG. **Malária na Atenção Primária à Saúde, 2020.** Disponível em:
https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/Malaria-Atencao-Primaria-Saude_05_11_2020%20_ATUALIZADO.pdf

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Malária: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção.** Disponível em:
<https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim epidemiológico Malária 2020.** Número especial. Nov. 2020. ISSN 9352-7864. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/03/boletim_especial_malaria_1dez20_final.pdf

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de tratamento de malária no Brasil, 2020.** Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf
BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia prático de tratamento de malária no Brasil, 2010.** Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Brasília, 2005.** Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Manual de terapêutica da malária. Brasília, 2001.** Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_terapeutica_malaria.pdf

BRASIL. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Ministério da Saúde incorpora tecnologia para tratamento de pacientes com malária. 2021.** Disponível em: <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/ministerio-da-saude-incorpora-tecnologia-para-tratamento-de-pacientes-com-malaria>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Relatório de Recomendação. Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por Plasmodium vivax, 2021.** Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210205_Relatorio_tafenoquina_e_teste_G6PD_CP_04_2021.pdf

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Relatório para a sociedade. Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por Plasmodium vivax, 2021.** Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210205_ReSoc240_tafenoquina_malaria.pdf

COWMAN AF, HEALER J, MARAPANA D, MARSH K. **Malaria: Biology and Disease.** Cell. 2016 Oct 20;167(3):610-624. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.055. PMID: 27768886.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Conheça a malária.** Folder. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/media/malaria%20folder.pdf>

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz, **Portal. Malária.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/taxonomia-geral-7-doencas-relacionadas/malaria>

FRIMPONG A, KUSI KA, OFORI MF, NDIFON W. **Novel Strategies for Malaria Vaccine Design.** Front Immunol. 2018 Nov 29;9:2769. doi: 10.3389/fimmu.2018.02769. PMID: 30555463; PMCID: PMC6281765

HEMOAP. **Deficiência de G6PD.** Disponível em: <http://www.hemoap.ap.gov.br/dados.php?d=1034&a=642> . Acesso em: 01/10/2021.

MAIER AG, MATUSCHEWSKI K, ZHANG M, RUG M. **Plasmodium falciparum.** Trends Parasitol. 2019 Jun;35(6):481-482. doi: 10.1016/j.pt.2018.11.010. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30595467.

MAREN L. Smith, Mark P. STYCZYNSKI. **Systems Biology-Based Investigation of Host–Plasmodium Interactions**. Trends in Parasitology, Volume 34, Issue 7, 2018, Pages 617-632, ISSN 1471-4922, <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.04.003>.

NEVES, David Pereira. **Parasitologia humana** / David Pereira Neves. - 13. ed. -- São Paulo : Editora Atheneu, 2016.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **MÉTODOS PARASITOLÓGICOS DIRETO**. Módulo II. Disponível em: https://www.paho.org/bra/dmdocuments/modulo_2.pdf

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **OMS recomenda vacina inovadora contra malária para crianças em risco**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/6-10-2021-oms-recomenda-vacina-inovadora-contra-malaria-para-criancas-em-risco>

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. **Superintendência de Controle de Endemias. Vetores**. Disponível em: <https://www.saude.sp.gov.br/sucen-superintendencia-de-controle-de-endemias/programas/malaria/vetores>

Su XZ, Lane KD, Xia L, Sá JM, Wellems TE. **Plasmodium Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution**. Clin Microbiol Rev. 2019 Jul 31;32(4):e00019-19. doi: 10.1128/CMR.00019-19. PMID: 31366610; PMCID: PMC6750138.

UFRGS - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. **Atlas Eletrônico de Parasitologia**. Disponível em: < <http://www.ufrgs.br/para-site/siteantigo/Imagensatlas/Athropoda/Anopheles.htm> >. Acesso em 6 de outubro de 2021.

WHO. World Health Organization. **Five-year WHO investigation shows that LLINs remain a highly effective tool in the malaria fight**. Available from: <https://www.who.int/news/item/16-11-2016-five-year-who-investigation-shows-that-llins-remain-a-highly-effective-tool-in-the-malaria-fight>

WHO. World Health Organization. **GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALARIA. Third edition. 2015**. ISBN: 978 92 4 154912 7. Available from:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1

WHO. World Health Organization. **WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk.** Available from: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>

WHO. World Health Organization. **WORLD MALARIA REPORT 2020: YEARS OF GLOBAL PROGRESS & CHALLENGES.** ISBN 978-92-4-001579-1; ISBN 978-92-4-001580-7. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/9789240015791-double-page-view.pdf?sfvrsn=2c24349d_5

ZHENG J, PAN H, GU Y, ZUO X, RAN N, YUAN Y, ZHANG C, Wang F. **Prospects for Malaria Vaccines: Pre-Erythrocytic Stages, Blood Stages, and Transmission-Blocking Stages.** Biomed Res Int. 2019 Oct 3;2019:9751471. doi: 10.1155/2019/9751471. PMID: 31687404; PMCID: PMC6794966.

Mapa Conceitual

Plasmodium spp. & Malária.

Parasito

O parasito é o protozoário do gênero *Plasmodium*. Existem 4 espécies que causam doença no ser humano:

- ✦ *Plasmodium falciparum* (prevalente na África);
- ✦ *Plasmodium vivax* (prevalente no Brasil);
- ✦ *Plasmodium malariae*;
- ✦ *Plasmodium ovale*.

Formas extracelulares: esporozoito, merozoíto e oocineto.

Formas intracelulares: trofozoítos, gametócitos e esquizontes.

Vetor



O vetor é o mosquito pertencente ao gênero *Anopheles*:

- ✦ São comuns em lugares tropicais.
- ✦ As fêmeas são as responsáveis por transmitir a doença.
- ✦ O inseto possui 4 estágios: ovo, larva, pupa e adulto.
- ✦ As principais espécies transmissoras de malária no Brasil são: *Anophles darlingi*, *Anopheles aquasalis*, *Anopheles albirtasis*.

Ciclo Biológico

- ✦ Ciclo biológico do parasito no homem.
 - Ciclo esquizogônico (reprodução assexuada);
 - Fase pré-eritrocítica (esquizogonia tecidual);
 - Fase eritrocítica;
- ✦ Ciclo biológico do parasito no vetor.
 - Ciclo esporogônica (reprodução sexuada).

Fisiopatologia

- ✦ Fase eritrocítica assexuada.
- ✦ Classe tríade de sintomas: febre (intermitente), calafrio e cefaléia.
- ✦ Forma grave e complicada.
 - Complicações no sistema nervoso central, sistema hematopoiético, sistema respiratório, sistema circulatório, fígado e rins.



Plasmodium spp. &

Malária

Profilaxia

- ✦ Inseticidas e repelente (DEET)s;
- ✦ Roupas de manga longa e utilização de telas nas janelas e portas;
- ✦ Evitar situações de risco elevado de contrair a doença;
- ✦ Ter acesso a serviços de saúde 24 horas;
- ✦ Maior cuidado com os indivíduos que tem risco elevado de desenvolver a malária em sua forma grave;
- ✦ Quimioprofilaxia.

Vacinas

- ✦ Vacina pré-eritrocítica.
 - RTS,S/AS01: a mais promissora.
- ✦ Vacinas de estágio sanguíneo assexual.
- ✦ Vacinas cujo alvo é a fase sexual e fase do mosquito.

Epidemiologia



- ✦ Em 2019:
 - Mundialmente: aproximadamente 228 milhões de casos.
 - Brasil: 157.454 casos notificados.

Diagnóstico

A coleta sanguínea deverá ocorrer entre os quadros intermitentes da febre.



- ✦ Diagnóstico microscópico (gota espessa).
- ✦ Testes de diagnóstico rápidos.
- ✦ Exames complementares para diagnosticar a malária grave.

Tratamento

Atingir o parasito em algum ponto de seu ciclo biológico:

1. Combate aos hipnozoítos de *P. ovale* e *P. vivax*, que são as formas latentes nos tecidos, e evitar recaídas;
2. Parar a esquizogonia sanguínea;
3. Usar fármacos que impedem o desenvolvimento dos gametócitos do parasito.



Medicamentos utilizados:

Cloroquina
Arteméter + Lumefantrina
Artesunato + Mefloquina
Primaquina

Nova tecnologia:
✦ Tafenoquina

Desafios

- ✦ Resistência aos inseticidas.
- ✦ Resistência aos medicamentos.
 - Resistência à artemisinina.

