

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](mailto: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 desemo globinização.

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- $\gamma$  - 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- $\gamma$  – Interferon-gama

TNF- $\alpha$  – 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

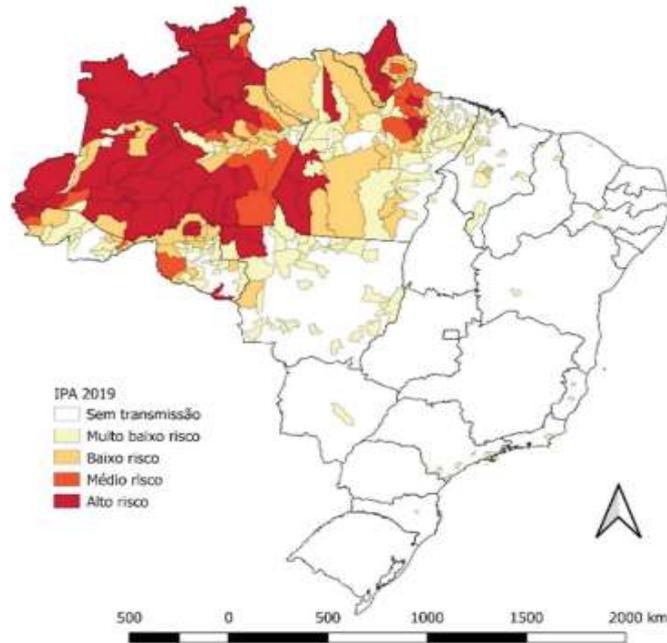
A Incidência Parasitária Anual (**Figura 1**), IPA, é um indicador de risco para malária no Brasil. É expresso pelo número de casos positivos considerando o local provável de onde se deu a infecção, dividida pelo tamanho da população estimada no Município em questão e padronizado para taxa de 1000 habitantes.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

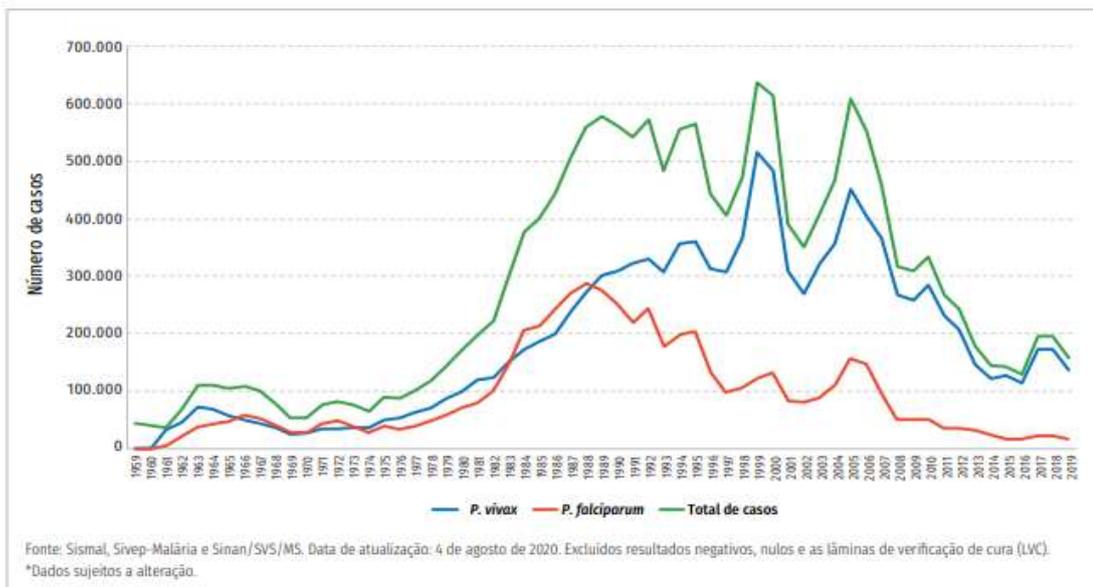
**Figura 1 - Mapa de risco da Malária por Município de infecção, Brasil, 2019.**



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).

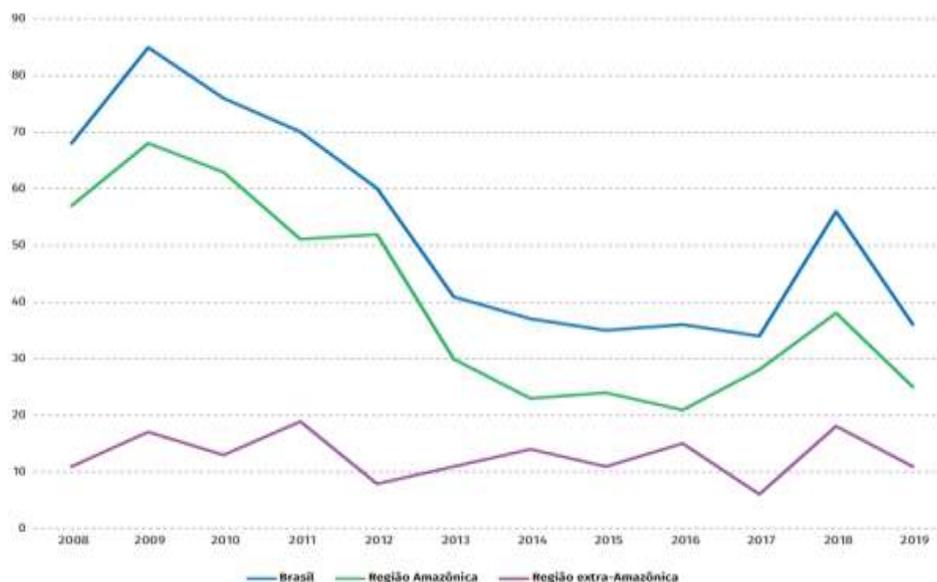
**Figura 3 - Internações por Malária no Brasil (2008 a 2019).**



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).

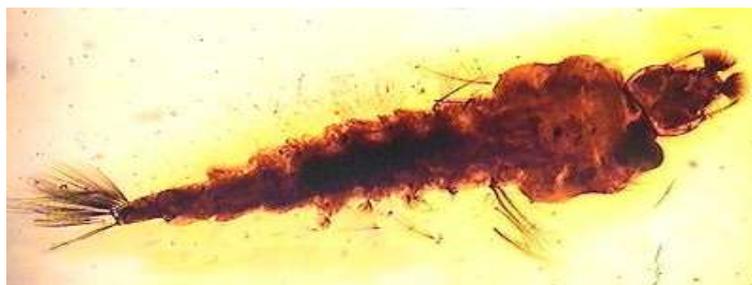
Esses mosquitos vivem em ambientes úmidos e com temperaturas entre 20 a 30 °C, além de terem preferência por altitudes que não ultrapassem 1500 metros, ou seja, é muito comum em lugares com o clima tropical. É importante ressaltar que apenas as fêmeas são hematófagos, portanto, elas são responsáveis 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).

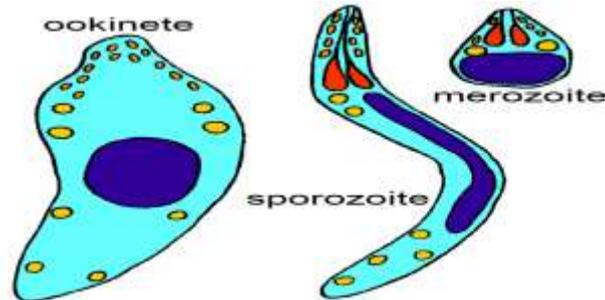
A morfologia desses parasitos variar de acordo com o seu estágio de desenvolvimento e com suas características específicas, com o objetivo de adaptar melhor ao ambiente inserido e garantir a sua sobrevivência e reprodução (BRASIL. Ministério da saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005).

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,

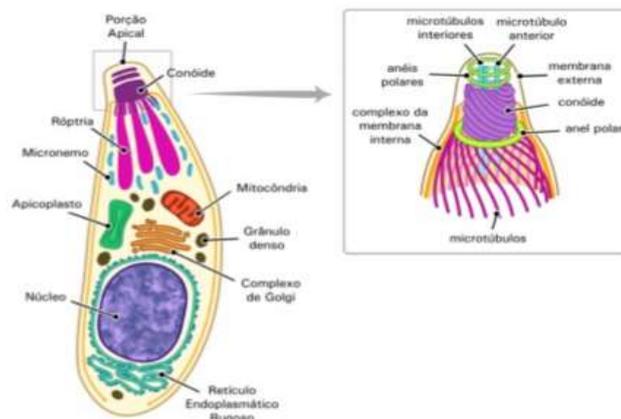
principalmente na extremidade anterior, onde está localizado o complexo apical (NEVES, D. 2016).

**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.

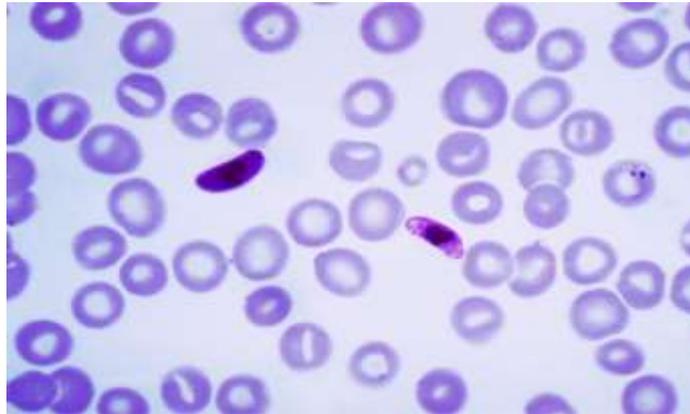
Os parasitos invadem hemácias jovens, maduras e velhas. As hemácias parasitadas podem apresentar-se com a superfície irregular, sem granulações de Schüffner nem aumento do diâmetro. São comuns encontrar nesta espécie parasitemias mais altas e parasitismo múltiplo da hemácia nas infecções graves.

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*

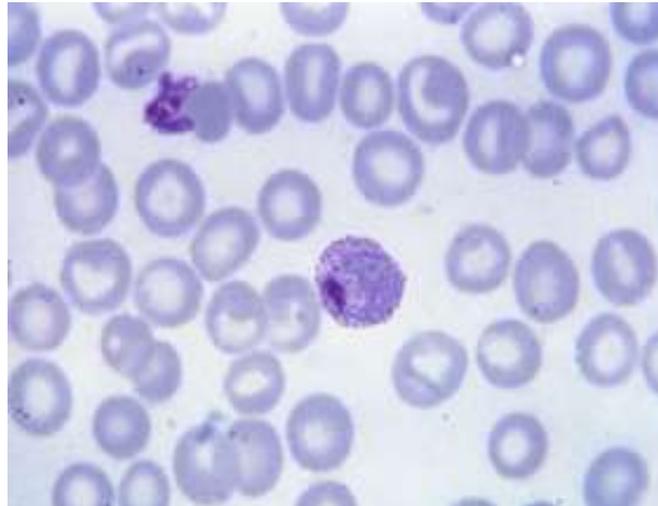
É responsável pela maioria dos casos de malária no Brasil, no entanto, sua letalidade é baixa. Tem como característica causar acessos de febres a cada 2 dias e o protozoário fica dormente no fígado provocando recaídas e gerando outras crises da doença.

- 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.

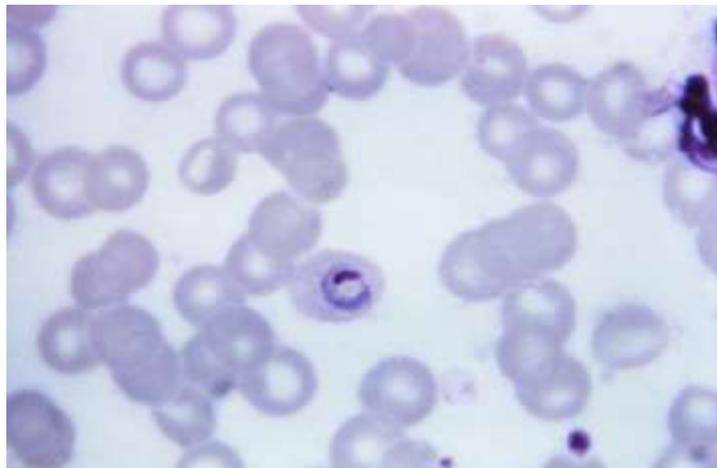
- Trofozoíto: quando jovem, pode parecer-se com o trofozoíto do *P. vivax* ou do *P. malariae*. Possui anéis com citoplasma compacto, podendo apresentar vacúolo. Quando maduro, apresenta-se redondo, com massa de cromatina de tamanho variável. Pigmento malárico escuro, porém, mais claro que o de *P. vivax*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

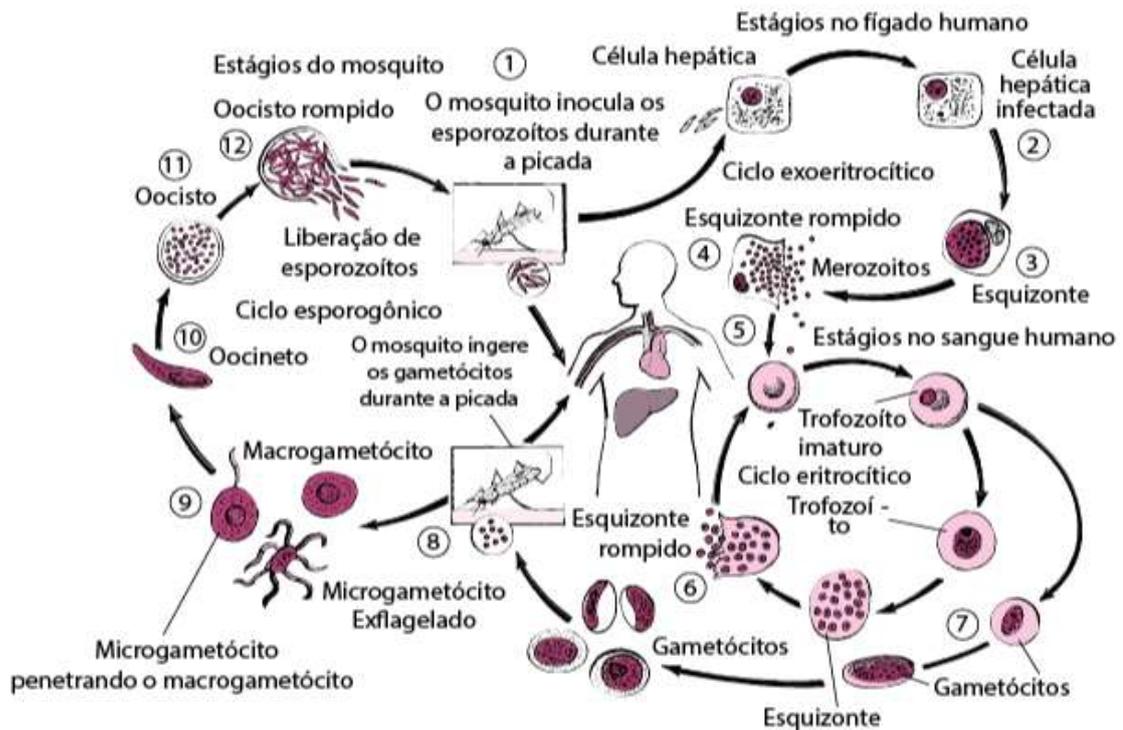
O ciclo esquizogônico, ou reprodução assexuada, tem início quando o mosquito anofelino infectado pelo parasito inocula os esporozoítos no homem (hospedeiro intermediário) por meio do repasto sanguíneo. Nesse viés, os esporozoítos infectantes circulam no tecido sanguíneo e migram rapidamente para os hepatócitos, 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.

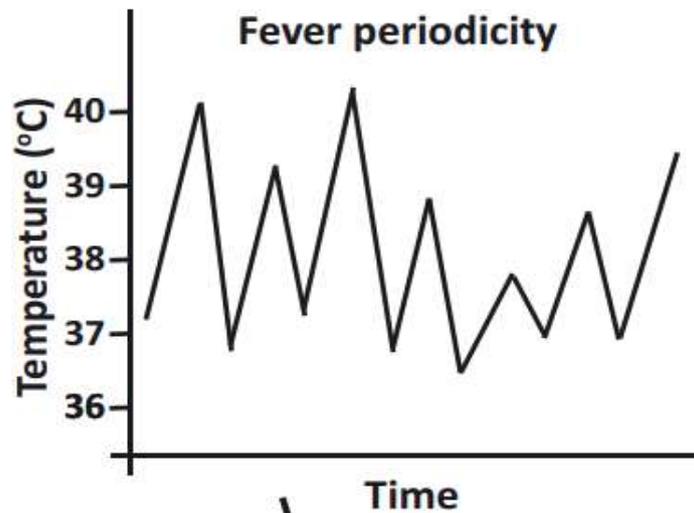
## 2.6 Fisiopatologia

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* (quarta)<sup>1</sup> (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.

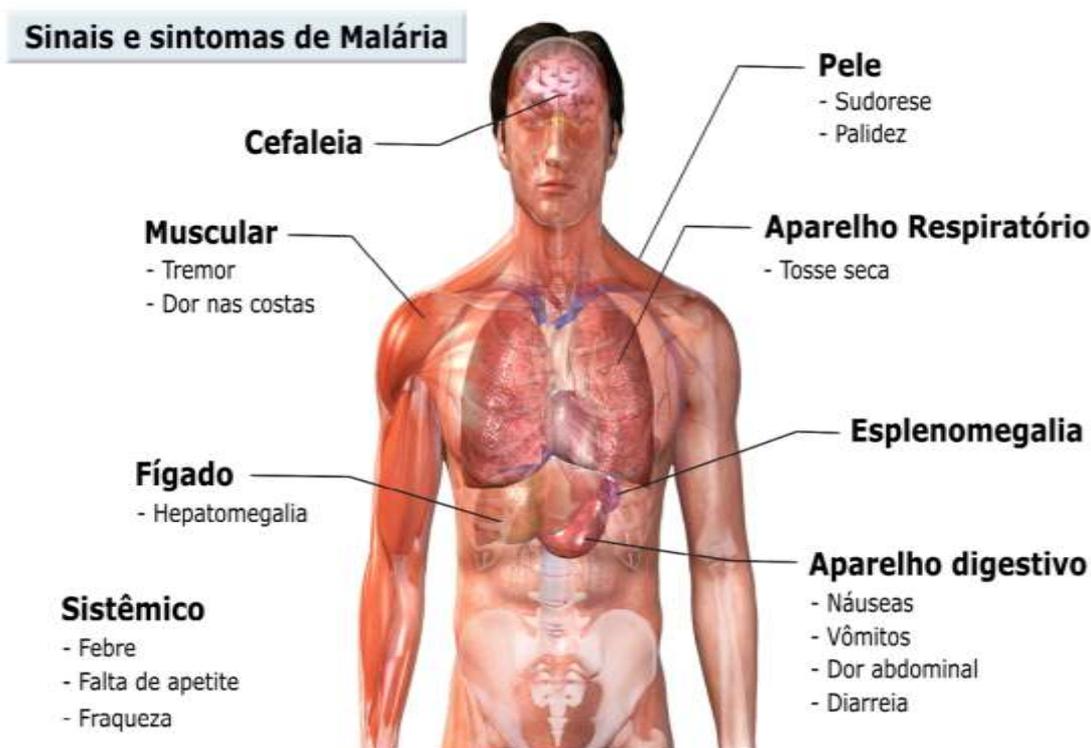
### 2.6.1 Malária não complicada

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).

<sup>1</sup> 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

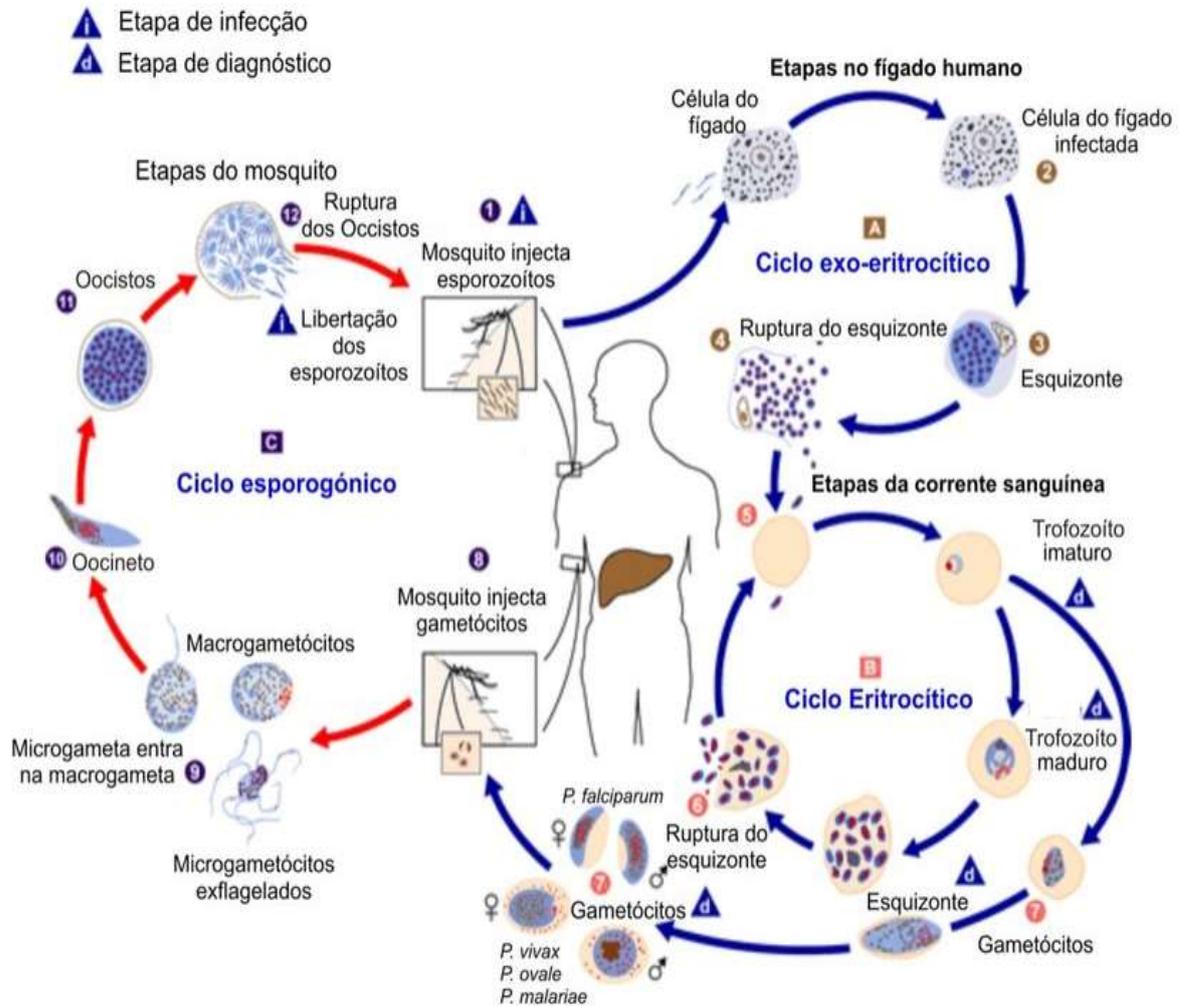
O diagnóstico é realizado por meio de amostras sanguíneas, as quais são possíveis de se observar a presença do parasito (exame direto) ou indiretamente pela presença de seus antígenos, ou anticorpos do hospedeiro. A coleta sanguínea deverá ocorrer entre os quadros intermitentes da febre, já que é nesse 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 horas<sup>2</sup>.

Vale ressaltar que a malária é uma doença de notificação compulsória, ou seja, todo caso suspeito e diagnosticado deverá ser notificado às autoridades de saúde<sup>3</sup>.

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

<sup>3</sup> 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.

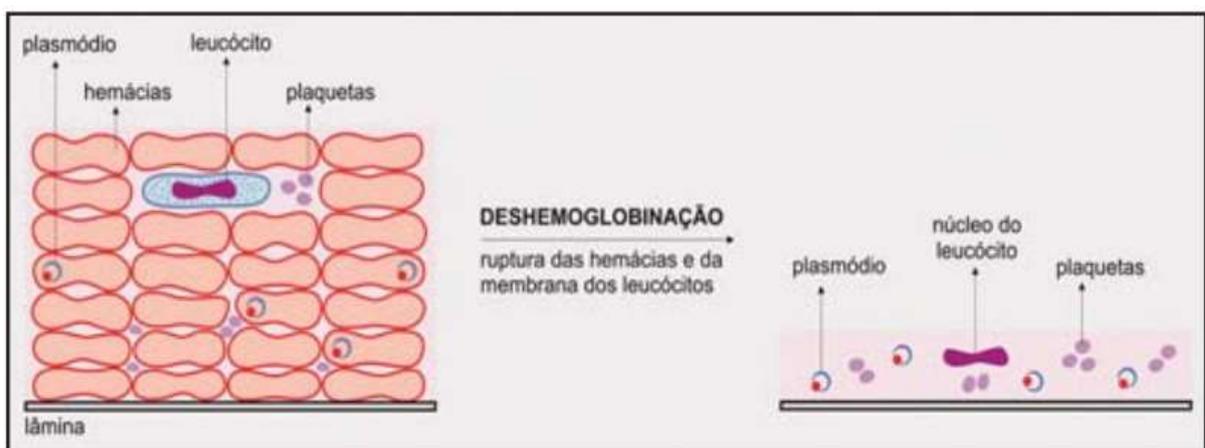
### 2.7.1 Diagnóstico microscópico

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/ $\mu\text{L}$  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 <sup>3</sup> )
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).

<b>A realização do teste é simples, mas todas as orientações devem ser seguidas rigorosamente:</b>
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
<b>1. Malária cerebral</b>	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.
<b>2. Hipoglicemia</b>	Prostração, rebaixamento do nível de consciência, convulsões múltiplas ou coma.	Glicemia <40 mg/dL.
<b>3. Anemia grave</b>	Intensa palidez cutâneo- mucosa e astenia.	Hematócrito <21% em adultos e <15% em crianças.
<b>4. Malária pulmonar</b>	Angústia respiratória ou edema agudo de pulmão, com crepitações à ausculta pulmonar.	Infiltrado alveolar difuso ou imagem de condensação difusa à radiografia de tórax.
<b>5. Acidose láctica</b>	Angústia respiratória com respiração acidótica.	Acidose à gasometria arterial ou hiperlactatemia.
<b>6. Malária algida</b>	Síndrome do choque.	Pode haver hemocultura positiva para bactérias gram-negativas; diminuição do cortisol sérico é uma possível causa.
<b>7. Malária renal</b>	Oligúria (menos de 400mL/ 24h) mesmo após reidratação.	Creatinina sérica > 3,0 mg/mL.
<b>8. Coagulação intravascular disseminada (CIVD)</b>	Sangramento de grande relevância.	Plaquetopenia, prolongamento de TAP e TTPA, hipofibrinogenemia, aumento dos produtos de degradação da fibrina e dímeros-D.
<b>9. Icterícia</b>	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).
<b>10. Febre hemoglobinúrica</b>	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"> <li>▪ Dor abdominal intensa (ruptura de baço, mais frequente em <i>P. vivax</i>)</li> <li>▪ Mucosas amareladas, icterícia (não confundir com mucosas hipocoradas)</li> <li>▪ Mucosas muito hipocoradas (avaliada fora do ataque paroxístico febril)</li> <li>▪ Redução do volume de urina a menos de 400 mL em 24 horas</li> <li>▪ Vômitos persistentes que impeçam a tomada da medicação por via oral</li> <li>▪ Qualquer tipo de sangramento</li> <li>▪ Falta de ar (avaliado fora do ataque paroxístico febril)</li> <li>▪ Extremidades azuladas (cianose)</li> <li>▪ Aumento da frequência cardíaca (avaliar fora do acesso malárico)</li> <li>▪ Convulsão ou desorientação (não confundir com o ataque paroxístico febril)</li> <li>▪ Prostração (em crianças)</li> <li>▪ Comorbidades descompensadas</li> </ul>
MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anemia grave</li> <li>▪ Hipoglicemia</li> <li>▪ Acidose metabólica</li> <li>▪ Insuficiência renal</li> <li>▪ Hiperlactatemia</li> <li>▪ Hiperparasitemia (&gt; 250.000/mm<sup>3</sup> para <i>P. falciparum</i>)</li> </ul>

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

■ Ativo-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
<b>Volume total</b>	<b>4 ml</b>	<b>3 ml</b>
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 artesunato para 8 kg

#### 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 artesunato para 8 kg

Peso (kg)	Dose (mg/ml)
6 - 7	2,4
8 - 10	3,0
11 - 13	4,0
14 - 16	5,0
17 - 20	6,0

Peso (kg)	Dose (mg/ml)
20 - 25	6,0
26 - 30	7,5
30 - 33	8,0
34 - 37	9,0
38 - 41	10,0
42 - 45	11,0
46 - 50	12,0
51 - 54	13,0
55 - 62	14,0
63 - 66	15,0
67 - 70	16,0
71 - 75	17,0
76 - 79	18,0
80 - 83	19,0
84 - 87	20,0
88 - 91	21,0
92 - 95	22,0
96 - 100	23,0

Peso (kg)	Dose (mg/ml)
30 - 33	8,0
34 - 37	9,0
38 - 41	10,0
42 - 45	11,0
46 - 50	12,0
51 - 54	13,0
55 - 62	14,0
63 - 66	15,0
67 - 70	16,0
71 - 75	17,0
76 - 79	18,0
80 - 83	19,0
84 - 87	20,0
88 - 91	21,0
92 - 95	22,0
96 - 100	23,0

### 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, preservar um curso de 5 dias completo de terapia sustentada com derivados de artemisinina (ACT) por via oral.

• Auso evolução do paciente regularmente.

**IMPORTANTE**

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

Este guia de trabalho define uma diretriz de referência de prática de cuidado com o uso de medicamentos antipalúdicos, em tratamento para a malária grave. Não se destina a fornecer aconselhamento médico pessoal. A responsabilidade pela interpretação e uso correto deste guia de trabalho, em qualquer caso, é do usuário e não do fabricante ou do fabricante do medicamento. © 2014 Medicines for Malaria Control (MfMC). Todos os direitos reservados. Toda a reprodução, mesmo se parcial, sem a autorização do fabricante é proibida.

## 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.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Tafenoquina
<b>Nome comercial</b>	Kozenis®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos, contendo 150 mg de tafenoquina, é apresentado em embalagem com 2 (duas) unidades
<b>Detentor do registro</b>	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
<b>Fabricante</b>	Piramal Enterprises Limited
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	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>
<b>Indicação proposta</b>	Cura radical (prevenção de recidiva) de malária por <i>Plasmodium vivax</i>
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	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.

<b>Tipo</b>	Produto para saúde
<b>Nome comercial</b>	G6PD STRIP ECO Teste (tiras de teste) STANDARD G6PD Analyzer (analisador)
<b>Detentor do registro</b>	Eco Diagnóstica Ltda (Brasil)
<b>Fabricante legal</b>	Eco Diagnóstica Ltda (Brasil) - tiras de teste SD Biosensor, INC (Coreia do Sul) - analisador
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	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.
<b>Configuração do kit</b>	O kit é comercializado na seguinte configuração (1, 25, 50 ou 100 tiras): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tira de teste G6PD;</li> <li>• Tampão de extração;</li> <li>• Pipeta capilar (10ml) descartável;</li> <li>• Chip;</li> <li>• Instruções de uso.</li> </ul>
<b>Descrição do método</b>	- 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"> <li>→ <b>Itinerário da viagem:</b> destino que inclua local com níveis elevados de transmissão de malária e/ou transmissão em perímetro urbano. Nesses casos considerar ainda:</li> <li>→ <b>Objetivo da viagem:</b> viajantes que realizam atividades do pôr do sol ao amanhecer.</li> <li>→ <b>Condições de acomodação:</b> dormir ao ar livre, em acampamentos, barcos ou habitações precárias sem proteção contra mosquitos.</li> <li>→ <b>Duração da viagem:</b> 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).</li> <li>→ <b>Época do ano:</b> viagem próxima ao início ou término da estação chuvosa.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ <b>Altitude do destino:</b> destinos até 1.000 m de altitude.</li> <li>→ Caso o acesso ao sistema de saúde no destino seja distante mais de 24 horas.</li> </ul>
APRESENTAM RISCO ELEVADO DE DOENÇA GRAVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Indivíduos provenientes de áreas onde a malária não é endêmica.</li> <li>→ Crianças menores de 5 anos de idade.</li> <li>→ Gestantes.</li> <li>→ Idosos.</li> <li>→ Esplenectomizados.</li> <li>→ Pessoas com imunodeficiência.</li> <li>→ Neoplasias em tratamento.</li> <li>→ Transplantados.</li> </ul>

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).

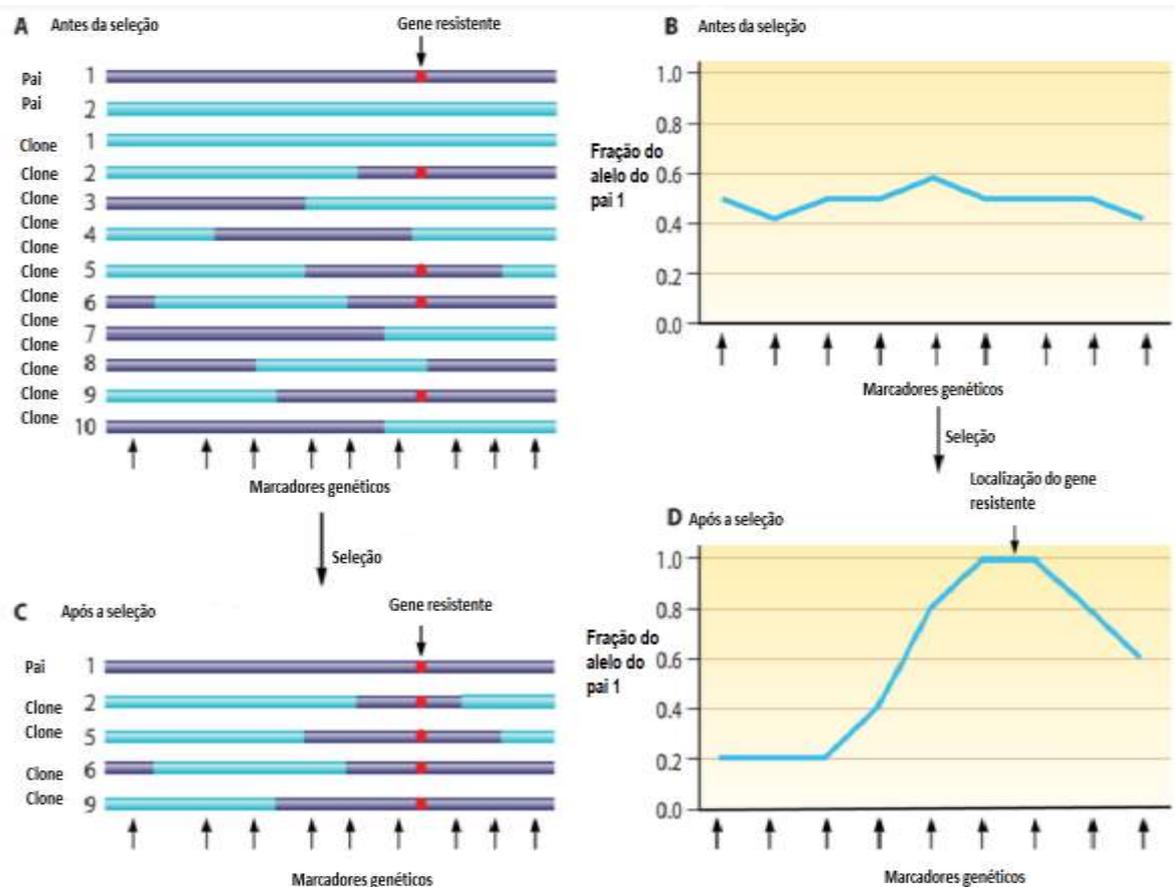
### 2.11.2.1 Resistência à artemisinina

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 progênie 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 progênie. 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 progênie 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.

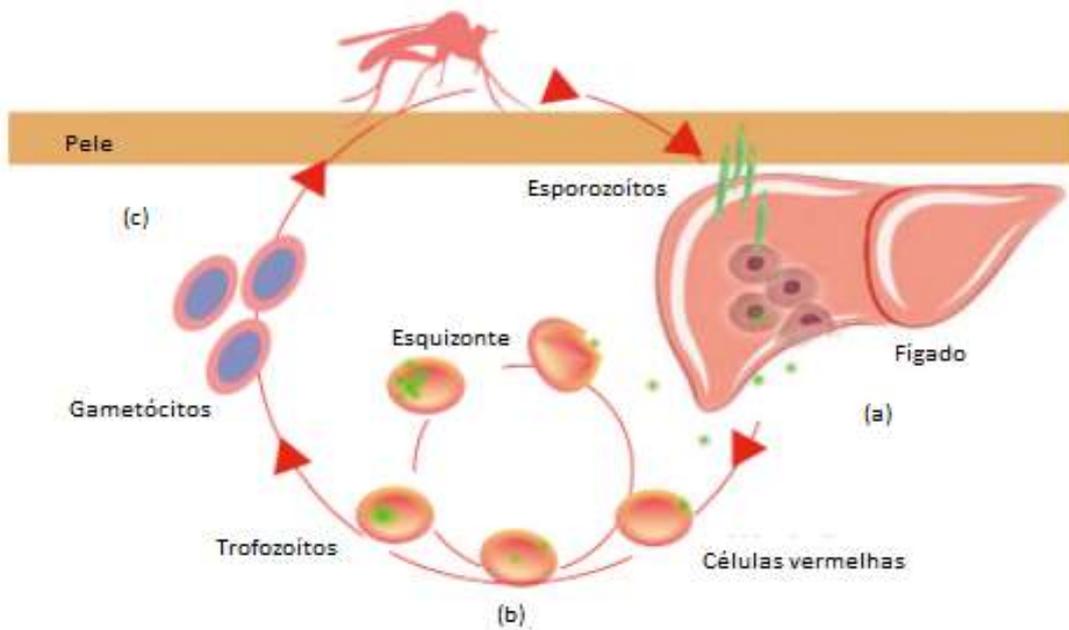
Novas tecnologias, como o desenvolvimento de uma vacina segura, com custo-benefício e efetiva, podem ser significativas para controle e erradicação da malária. Vários estudos foram direcionados para as principais abordagens no desenvolvimento de uma vacina contra malária: vacina atenuada, vacina empregando 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- $\gamma$ . 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](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](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](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](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](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](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](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](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](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-contramalaria-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](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](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: *Anopheles 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.



## CAPÍTULO 2

# ***Trypanosoma cruzi* & Doença de Chagas**

Ana Cecília de Oliveira Souza e Jéssica Weschenfelder Ferreira

## **CAPÍTULO 2 - *Trypanosoma cruzi* & DOENÇA DE CHAGAS**

### **1. INTRODUÇÃO**

### **2. DESENVOLVIMENTO**

2.1. Histórico

2.2. Vetor biológico

2.3. Agente etiológico (O protozoário)

2.3.1. Taxonomia

2.3.2. Morfologia e fases evolutivas

2.3.3. Ciclo biológico nos hospedeiros

2.4. Fisiopatologia da doença

2.4.1. Formas de infecção

2.4.2. Sinais, sintomas e formas clínicas

2.5. Epidemiologia

2.6. Diagnóstico

2.7. Tratamento

### **3. CONCLUSÃO**

### **4. REFERÊNCIAS**

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é uma doença causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, tendo os triatomíneos hematófagos da família Reduviidae como hospedeiros invertebrados.

É uma doença infecciosa potencialmente fatal e possui vários fatores de risco associados a fatores socioeconômicos, caracterizada como uma doença claramente negligenciada.

As doenças negligenciadas são um grupo de doenças tropicais endêmicas, aquelas causadas por parasitos ou agentes infecciosos que afetam, em sua maioria, populações de baixa renda, com acesso limitado aos serviços de saúde e apresenta indicadores imprecisos, além de escassos investimentos em pesquisas, em desenvolvimento de medicamentos e em controle (OPAS, [s.d.]).

No Dia Mundial da Doença de Chagas, em 14 de abril de 2021, a Organização Pan-americana de saúde emitiu um alerta informando que nas Américas, aproximadamente 6 a 8 milhões de pessoas estão infectadas pelo parasito, sendo endêmica em cerca de 21 desses países. Além disso, também foi alertado que 70% dessas pessoas estão infectadas, mas não sabem, e que mais de 10 mil morrem a cada ano por conta das complicações da doença, sendo um grande problema de saúde pública (OPAS, 2021).

A condição infecciosa causada pelo protozoário *T. cruzi* pode se apresentar em dois estágios, o agudo (cl clinicamente aparente ou não) ou crônico, que pode manifestar-se nas formas indeterminada, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva.

A doença de Chagas quando não tratada resulta em danos irreversíveis ao coração e outros órgãos vitais. É uma doença em muitos casos incapacitante e que causa diversos impactos no ponto de vista econômico, social e psicológico do indivíduo.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Histórico

A doença de Chagas recebeu esse nome em homenagem ao seu descobridor, o pesquisador Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, que em 1908, encontrou, na cidade de Lassance, em Minas Gerais, parasitos flagelados no intestino de

triatomíneos hematófagos (popularmente conhecidos como “barbeiros” ou “kiss bug” em inglês).

Carlos Chagas enviou alguns desses triatomíneos infectados para Oswaldo Cruz, que em seu laboratório, inoculou o novo parasito em macacos e esses desenvolveram uma febre e parasitemia (grande número de parasitos na corrente sanguínea), permitindo, assim, que Carlos Chagas pudesse identificar uma nova doença (NEVES, D. 2016).

Em 1909, Carlos Chagas pode diagnosticar pela primeira vez em uma criança de 2 anos de idade, chamada Berenice, com a doença de Chagas, um fato histórico e marcante.

Ele, além de identificar o parasito, descreveu sua etiologia, ciclo biológico, identificou os reservatórios domésticos, insetos vetores e descreveu todo o ciclo da doença e seu diagnóstico, fato inédito em toda a ciência.

No Brasil, parece que essa doença não afetava o homem antes da sua colonização, onde novas ocupações foram estabelecidas, desenvolvendo locais favoráveis para a propagação de triatomíneos, como as casas de barro, ou “pau-a-pique”, que acabam sendo um lugar típico de domicílio desses insetos (REY, L. 2008).

### 3.2 Vetor biológico

Os triatomíneos pertencentes à ordem Hemiptera, subfamília Triatominae da família Reduviidae, com cerca de 130 espécies, têm hábito alimentar hematófago, sendo considerados vetores em potencial do protozoário *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. São chamados popularmente em alguns lugares do Brasil de “barbeiros”, “chupões”, “vum-vum” e “chupança”. Mas sem dúvidas, o nome “barbeiro” é o mais conhecido e essa denominação se dá ao fato desses triatomíneos geralmente picarem a face - área mais propensa a ficar descoberta - sugando sangue, atuando principalmente à noite (JURBERG, J. *et al.* 2014).

As espécies de barbeiro podem tanto habitar ambientes silvestres, apresentando preferência por abrigos em pedras, tocas de animais no solo e palmeiras (**Figura 1**), quanto em domicílios e peridomicílios, sendo alguns exclusivamente silvestres, cada uma apresentando sua especificidade.

Em geral, vivem em média dois anos e têm tamanho entre 2 e 3 cm, mas podem variar de 0,5 a 4,5 cm, são considerados lentos, pouco agressivos e de pouca mobilidade. Assim como os demais insetos, possuem um exoesqueleto, que é trocado

através da muda ou ecdise permitindo o crescimento, e o corpo dividido em cabeça, tórax e abdômen, em que cada uma dessas partes varia de acordo com as espécies.

Os barbeiros têm desenvolvimento hemimetabólico, isto é, as formas jovens são parecidas às adultas (ARGOLO, A. *et al.* 2008; BRASIL. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2018; JURBERG, J. *et al.* 2014).

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



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ. Portal da Doença de Chagas

A fêmea adulta coloca de uma a duas centenas de ovos, o que acontece logo após a alimentação sanguínea, quando então volta ao esconderijo e lá os deposita. Cada ovo dá origem a uma ninfa que, logo após a primeira sucção, perde o exoesqueleto (exúvia), sofrendo a primeira muda, possibilitando que o inseto aumente de tamanho (ARGOLO, A. *et al.* 2008; BRASIL. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2018; JURBERG, J. *et al.* 2014).

Vários fatores contribuem para a transmissão do *T. cruzi* aos humanos. A infecção está diretamente relacionada ao grau de associação entre os barbeiros e o parasito, colonização dos domicílios, capacidade de proliferação, quantidade de protozoários eliminados e tempo que o barbeiro leva para defecar. Os triatomíneos considerados “bons vetores” apresentam todas essas características otimizadas e podem defecar durante ou logo após a alimentação sanguínea (ARGOLO, A. *et al.* 2008; BRASIL. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2018; JURBERG, J. *et al.* 2014).

A seguir são apresentadas figuras dos principais vetores de *T. cruzi* no Brasil:

**Figura 2 - *Triatoma brasiliensis brasiliensis*.**  
Distribuição geográfica – MA, PI, CE, RN, PB, AL, SE, TO e GO



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 3 - *Triatoma brasiliensis macromelasoma***  
Distribuição geográfica – PE



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 4 - *Triatoma melanica***  
Distribuição geográfica – Espinosa e Porteirinha (norte de MG) e Urandi (sul da BA)



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 5 - *Triatoma juazeirensis***  
Distribuição geográfica – BA



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 6 - *Triatoma infestans***  
Distribuição geográfica – Sudeste do PI, sul do TO, nordeste de GO, oeste da BA e nordeste do RS (atualmente, a espécie está extinta)



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 7 - *Triatoma sordida***  
Distribuição geográfica – PI, PE, MT, MS, TO, GO, DF, BA, MG, SP, PR, SC e RS



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 8 - *Triatoma pseudomaculata***  
 Distribuição geográfica – PI, CE, RN, PB, PE, AL, TO, GO, DF, BA e MG



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 9 - *Panstrongylus megistus***  
 Distribuição geográfica – PA, MA, PI, CE, RN, PB, PE, AL, SE, BA, MT, MS, TO, GO, DF, ES, MG, RJ, SP, PR, SC e RS



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 10 - *Panstrongylus geniculatus***  
 Distribuição geográfica – AM, AC, RO, PA, MA, PI, CE, BA, MT, MS, TO, GO, DF, ES, MG, RJ, SP, PR



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

**Figura 11 - *Rhodnius neglectus***  
 Distribuição geográfica – MA, PI, RN, PB, PE, BA, MT, MS, TO, GO, DF, MG, SP,  
 PR, SC.



Fonte: Adaptado de FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

## 2.2 Agente etiológico

### 2.2.1 Taxonomia

O protozoário *Trypanosoma cruzi* pertence a Classe Kinetoplastida, ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Trypanosoma*, subgênero *Schizotrypanum* e espécie *T. cruzi* (DIAS, J. 2006).

Esse protozoário possui muitas variações ecológicas, na fisiologia e morfologia, chegando a mais de 60 cepas já identificadas, o que faz com que os pesquisadores os classifiquem como um “complexo *cruzi*”, onde esses estão inseridos (REY, L. 2008).

### 2.2.2 Morfologia e fases evolutivas

O *T. cruzi* possui, principalmente, três formas evolutivas em seu ciclo de vida, que são divididas de acordo com a posição do cinetoplasto e do flagelo, do seu hospedeiro e seu hábitat. Entre elas: As formas tripomastigota, amastigota e epimastigota ou uma transição entre elas.

Cada uma dessas fases evolutivas são características dependendo do hospedeiro desse parasito, sendo classificadas como formas evolutivas no hospedeiro definitivo e no hospedeiro intermediário.

Além disso, o *T. cruzi* é um parasito diplóide e se multiplica por divisão binária simples, mas a reprodução sexual do parasito não é descartada (NEVES, D. 2016).

Os ciclos biológicos nos hospedeiros serão detalhados posteriormente.

a) No hospedeiro definitivo

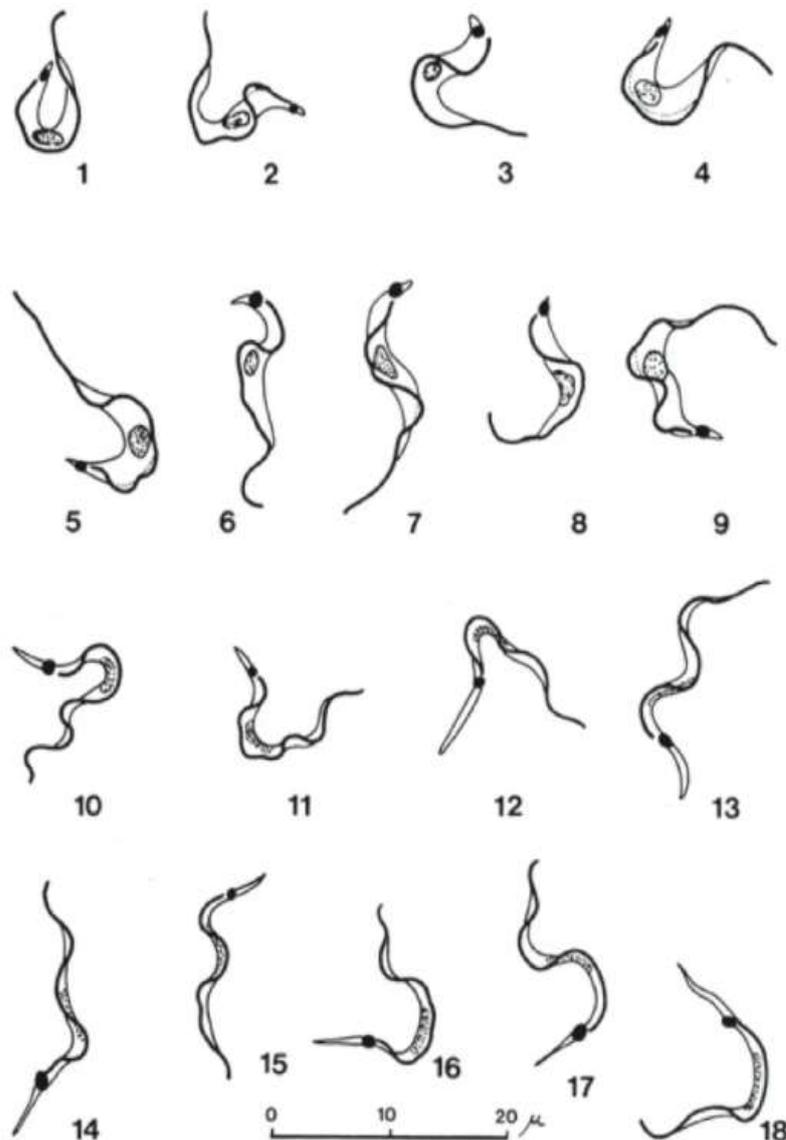
Nos hospedeiros definitivos, ou seja, em mamíferos, pode-se observar as seguintes formas evolutivas de *T. cruzi*: Tripomastigotas sanguíneos (ou sanguícolas), amastigotas e tripomastigotas.

Os tripomastigotas sanguíneos são observados no sangue periférico desses hospedeiros. Esses possuem um flagelo com mais ou menos 10 a 25  $\mu\text{m}$  de comprimento e 1 a 5  $\mu\text{m}$  de largura (livre e curto) e um cinetoplasto (mitocôndria que possui uma grande quantidade de DNA) na extremidade posterior; além disso, possuem um polimorfismo, sendo classificados em formas finas ou delgadas e em formas largas, possuindo uma curvatura. A membrana deles possuem um revestimento superficial, o glicocálice, que é três vezes mais espesso do que na forma dos epimastigotas.

Essa forma evolutiva é capaz de se instalar no citoplasma do macrófago, escapando do sistema imune e se transformando em amastigotas. Porém, isso ocorre somente na fase aguda da doença, pois na quarta ou quinta semana de infecção, o sistema imune será capaz de combater o parasito (REY, L. 2008).

As duas formas de tripomastigotas sanguíneos estão representadas a seguir:

**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). Desenho de L. M. Deane



Fonte: REY, L. 2008

Os tripomastigotas sanguíneos não realizam reprodução e podem invadir as diversas células de seu hospedeiro, inclusive as células cardíacas e nervosas, levando a sintomas tipicamente conhecidos da doença (REY, L. 2008).

A forma amastigota é uma forma de reorganização estrutural do parasito quando este penetra no interior das células. Essa forma é ovóide, sem flagelo, com cinetoplasto próximo ao núcleo e mede no máximo 4  $\mu\text{m}$ .

Quando proveniente de tripomastigotas metacíclicos, realizam uma reprodução mais rápida do que quando proveniente de tripomastigotas sanguíneos.

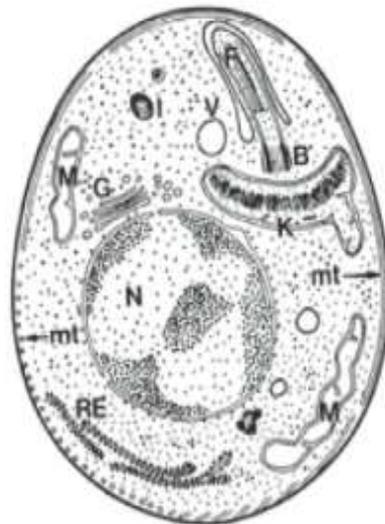
Essa forma evolutiva tem capacidade de multiplicação, que ocorre por divisão binária simples no meio intracelular, se repetindo de 12 em 12 horas. Depois de ocuparem todo o citoplasma da célula (mais ou menos de 5 a 6 dias), sofre ruptura e os parasitos vão se transformar e voltar para a forma tripomastigota. Esse ciclo permite que a continuação seja contínua no hospedeiro vertebrado, possibilitando também uma propagação do parasito para outros órgãos e tecidos.

Os tripomastigotas provenientes da forma amastigota podem ser observados no interior das células, no espaço intersticial, no líquido cefalorraquidiano, no esperma, leite, etc. Ou no sangue, onde voltarão para a forma de tripomastigotas sanguíneos, que nadam na corrente sanguínea até infectar novas células do hospedeiro (REY, L, 2008).

O amastigota pode ser observado abaixo:

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

B, blefaroplasto; F, flagelo; g, aparelho de Golgi; I, inclusão citoplásmica; K, cinetoplasto; M, mitocôndria; mt, microtúbulos; N, núcleo; RE, retículo endoplásmico; V, vacúolo.



Fonte: REY, L. 2008.

b) No hospedeiro intermediário

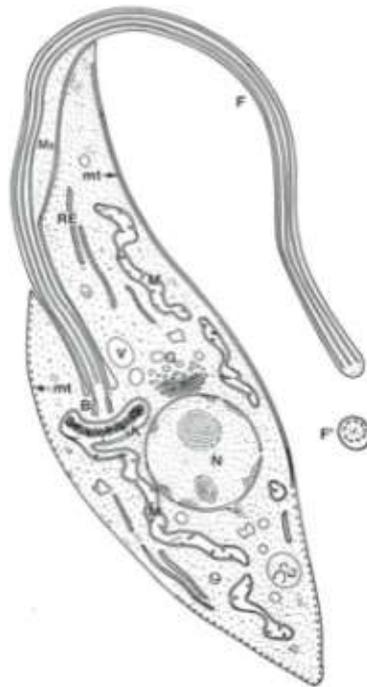
Nos hospedeiros intermediários, as numerosas espécies de hemípteros hematófagos da família Reduviidae, predominam as formas epimastigotas e tripomastigotas metacíclicos.

Ao ingerir o sangue do hospedeiro definitivo, o triatomíneo irá se infectar com as formas tripomastigotas sanguíneas, transformando-se por diversos mecanismos em epimastigotas, que serão depositados permanentemente na luz de seu sistema digestório.

Os epimastigotas intestinais possuem várias dimensões e formas variáveis, além de um citoplasma abundante, cinetoplasto anterior ao núcleo e flagelo desenvolvido. Nessa fase eles também possuem capacidade de reprodução mediante divisão binária. Essa forma não é capaz de invadir células e iniciar o ciclo parasitário (REY, L. 2008).

Essa forma evolutiva pode ser observada: a seguir:

**Figura 14** - Ultra-estrutura da forma epimastigota do *T. cruzi*



Fonte: REY, L. 2008.

Por fim, quando os epimastigotas vão para a parte posterior do intestino dos triatomíneos, alguns se fixam na parede do epitélio e outros permanecem livres, se transformando em tripomastigotas metacíclicos que medem cerca de 17  $\mu\text{m}$  de comprimento.

Essa forma não é capaz de realizar reprodução e sintetizar DNA. Mas vivem em temperaturas e só evoluem ao penetrar os hospedeiros vertebrados. Ao adentrar nas células dos hospedeiros, irão se transformar novamente em amastigotas (REY, L. 2008).

Essa forma evolutiva pode ser observada: a seguir:

**Figura 15** - Ultra-estrutura da forma tripomastigota do *T. cruzi*



Fonte: REY, L. 2008.

Uma tabela com o resumo das características de cada forma evolutiva de *T. cruzi* pode ser observada a seguir:

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

<b>MORFOLOGIA</b>	<b>FLAGELO</b>	<b>CINETOPLASTO</b>	<b>HOSPEDEIRO<sup>4</sup></b>	<b>HÁBITAT</b>
<b>Epimastigota</b>	Livre e desenvolvido	Anterior ao núcleo	Intermediário	Parte posterior intestino médio
<b>Tripomastigota metacíclico</b>	Livre e desenvolvido	Extremidade posterior	Intermediário	Intestino posterior ou túbulos de Malpighi
<b>Tripomastigota sanguíneo</b>	Livre e curto	Extremidade posterior	Definitivo	Livre no sangue
		Próximo ao núcleo	Definitivo	Intracelular

<sup>4</sup> Hospedeiro intermediário refere-se ao triatomíneo e hospedeiro definitivo refere-se ao humano

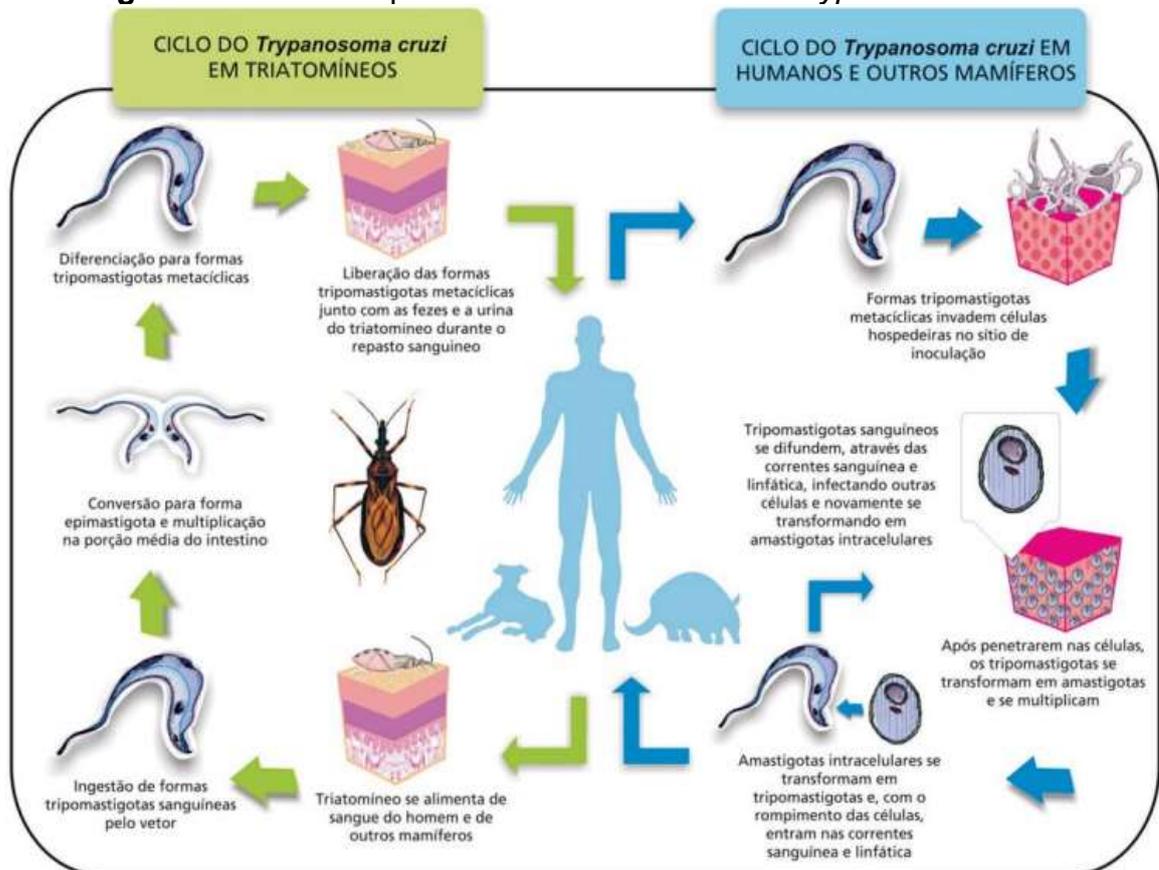
<b>Amastigota</b>	Sem flagelo
-------------------	-------------

Fonte: Os autores (adaptado de SIQUEIRA-BATISTA, R. et al., 2020)

### 3.3. Ciclo biológico nos hospedeiros

O *Trypanosoma cruzi* infecta, em condições naturais, mais de 100 espécies de mamíferos de diferentes ordens. O parasito na natureza existe em diferentes populações de hospedeiros vertebrados tais como seres humanos (hospedeiro definitivo mais relevante), animais silvestres e animais domésticos, e os invertebrados, a exemplo dos insetos vetores (triatomíneos).

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



Fonte: FIOCRUZ, 2008.

O ciclo biológico do *Trypanosoma cruzi* é do tipo heteroxênico/digenético. No hospedeiro vertebrado o ciclo se inicia quando o inseto vetor, ao se alimentar do sangue deste hospedeiro, elimina em suas fezes e urina, o parasito em sua forma alongada e altamente infectante (**tripomastigotas metaciclícos**). Através de

mucosas ou regiões com lesões na pele, o tripomastigotas metacíclicos infectam células do hospedeiro (macrófagos, fibroblastos, células epiteliais, entre outras). A etapa de entrada do parasito na célula é mediada pela liberam de cálcio intracelular e ancoragem de proteínas Gp do parasito na membrana da célula hospedeira.

Uma vez que o parasita alcance o interior das células, por pressão do estresse oxidativo celular aliado a capacitada do *T. cruzi* em “usurpar” FE+3 da hospedeira, os tripomastigotas metacíclicos evoluem para formas arredondadas (amastigotas), multiplicando-se por divisão binária simples longitudinal.

Quando as células estão repletas de parasitos, ocorre a diferenciação dos amastigotas em **tripomastigotas sanguíneos**, que com a ruptura da célula hospedeira, caem no interstício e disseminam-se pela corrente circulatória, sendo capazes de infectar novos tecidos e órgãos. Caso isso ocorra, um novo ciclo celular será cumprido ou estes serão destruídos por mecanismos imunológicos do hospedeiro.

Se o indivíduo ou animal infectado for picado pelo vetor, os parasitos em seu sangue podem ser ingeridos e transmitidos ao inseto, onde cumprirão seu ciclo no hospedeiro invertebrado evoluindo para novas formas, conforme ambiente onde se encontra, o que confere alta plasticidade morfológica neste protozoário (CANTEY, P. *et al.* 2012; CDC, 2019; BACHUR, R. *et al.* 2021; FILHO, L. *et al.* 2017; NEVES, D. 2016).

A saber, no hospedeiro invertebrado, o ciclo ocorre da seguinte forma: após os triatomíneos vetores serem infectados, no estômago do inseto o *T. cruzi* evolui em esferomastigota, que migram para intestino onde assumem a forma epimastigotas curtos ou longos, sendo os curtos capazes de se multiplicar por divisão binária simples longitudinal (portanto responsáveis pela manutenção da infecção no vetor), e de se transformar novamente em esferomastigotas. A medida que percorrem o intestino em direção ao reto, desenvolvem em tripomastigotas metacíclicos, tornando-se, novamente, formas infectantes, que serão eliminadas junto com as fezes e a urina do inseto. Já os epimastigotas longos não se multiplicam e nem se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos, logo fecha-se, assim, o ciclo (CANTEY, P. *et al.* 2012; CDC, 2019; BACHUR, R. *et al.* 2021; FILHO, L. *et al.* 2017; NEVES, D. 2016).

## 4. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

### 4.1 Formas de infecção

A infecção por *T. cruzi* pode ocorrer de diferentes formas (BRASIL. Ministério da Saúde, 2019), entre elas:

- Vetorial – Ocorre quando o homem entra em contato com as fezes e/ou urina contaminadas dos triatomíneos, depositadas na pele, que penetram por meio do ato de coçar o local;
- Vertical – Ocorre pela via transplacentária, ou seja, da mãe para o filho, ocorrendo na gestação ou até no momento do parto. Quando na fase aguda da doença, essa infecção também pode ocorrer por meio da amamentação;
- Transfusional – Ocorre em processos transfusionais de sangue ou por transplante de órgãos de pacientes contaminados com o parasito; Vale destacar aqui que o Brasil tem um rigoroso controle de doadores, sendo a presença de *T. cruzi* investigada nas amostras de sangue doadas.
- Acidentes laboratoriais – Ocorre durante contaminação laboratorial por contato com culturas do *T. cruzi* por sangue humano contaminado ou por fezes dos triatomíneos;
- Via oral – Esse tipo de infecção ocorre quando há ingestão de alimentos contaminados por *T. cruzi*, seja por meio do triatomíneo ou de suas fezes, por meio da carne crua ou mal cozida provenientes de caça. Esse tipo de infecção geralmente leva à surtos de Doença de Chagas, e alguns alimentos que podem ter risco de estarem contaminados com o parasito durante o preparo são o açaí e o caldo-de-cana, necessitando, portanto, de um severo controle da Vigilância Sanitária no preparo desses alimentos.

### 4.2. Sinais, sintomas e formas clínicas

Não são todos os indivíduos que, parasitados pelo protozoário, irão desenvolver sintomas. Mas alguns podem desenvolver sintomas graves e crônicos como megaesôfago, megacólon, cardiopatia, entre outros. O período de incubação após a infecção varia conforme a via de penetração do parasito e das condições

clínicas do paciente. Pode ser de 1 a 3 semanas na transmissão pelo vetor, 3 a 22 dias na oral e até 60 dias na forma transfusional.

A infecção pelo parasito pode ocorrer em duas fases: A fase aguda e a fase crônica (REY, L. 2008).

- Fase aguda

Na fase aguda, o organismo do indivíduo infectado reconhece o parasito por meio do seu sistema imune, produzindo moléculas como quimiocinas e citocinas, iniciando uma resposta inflamatória, com a ativação de linfócitos associados à imunossupressão celular e humoral e hipergamaglobulinemia, ou aumento de imunoglobulinas no sangue (REY, L. 2008).

As células fagocíticas do sistema imune tentam eliminar o patógeno pela sinalização do interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), produzindo radicais livres, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre outras substâncias. Essas substâncias são muito úteis para combate ao parasito, porém, em excesso, podem começar a causar danos por meio da elevada produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), por exemplo.

Nessa fase da doença, pode-se observar uma intensa parasitemia, ou seja, um grande número de parasitos na corrente sanguínea do paciente.

Depois da segunda semana de infecção, o organismo começa a imunossuprimir, ou seja, diminuir a atividade de combate do sistema imunológico contra o parasito, com mecanismos como diminuição da produção de interleucina 2 (IL)-2, que auxilia na proliferação de células natural killer (NK) e na geração das células apresentadoras de antígenos (APC), que poderiam auxiliar no combate ao parasito. Esse fato faz com que o *T. cruzi* se dissemine com mais facilidade nas células do organismo (SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. 2020).

O indivíduo infectado pode não manifestar sintomas ou sintomas muito leves que podem passar de forma despercebida, sendo caracterizados como febre (que dura de 30 a 45 dias, podendo ser mais elevada em crianças), aumento do fígado e baço (não muito significativo), lesões de porta de entrada, como sinal de Romanã (inchaço, ou oftalmia unilateral com edema indolor na área dos olhos onde ocorreu a hematofagia do triatomíneo, conjuntivite, etc), astenia (fraqueza e falta de energia generalizada), poliadenite (inflamação dos gânglios linfáticos), entre outros. Essas manifestações clínicas terão uma intensidade variável, dependente da razão inversa entre a carga do inóculo e a via de inoculação (DIAS, J. et al. 2015).

Quando grave, sintomas como miocardite (taquicardia, insuficiência circulatória, entre outros) podem ser observados. Porém, esses sintomas costumam ser todos reversíveis (REY, L. 2008).

A fase aguda pode evoluir para a fase crônica da doença (que ocorre anos ou até mesmo décadas após a infecção em 40% dos pacientes (FIOCRUZ, 2017) ou pode ocorrer sem uma fase aguda anterior.

- Fase crônica indeterminada

Alguns indivíduos podem desenvolver a forma indeterminada da doença, onde desenvolvem o parasitismo sem ocorrência de sintomas. Essa forma é a mais frequente entre os chagásicos crônicos, caracterizando de 50 a 70% dos casos, o que dificulta o diagnóstico e posterior tratamento da doença, e pode durar de 10 até 30 anos e, eventualmente, pode evoluir para a fase crônica determinada (REY, L. 2008).

Nessa fase, pode-se encontrar uma ausência de sintomas e sinais da doença, assim como coração, esôfago e cólon normais. Portanto, o único exame positivo para a doença é o exame sorológico ou parasitológico, que será capaz de identificar o parasito (NEVES, D. 2016).

- Fase crônica determinada

Nessa fase, geralmente a doença se torna grave e os pacientes infectados desenvolvem sintomas relacionados ao coração (forma cardíaca com cardiopatia chagásica crônica), no sistema digestivo (forma digestiva com megaesôfago e megacólon) ou ambas (forma cardiodigestiva) (NEVES, D. 2016).

Apesar dos sintomas, nessa fase, a parasitemia é baixa, mas intermitente.

- a) Forma cardíaca**

A forma cardíaca da doença de Chagas é manifestada principalmente como cardiopatia chagásica crônica e é um dos sintomas comuns em casos crônicos da doença, além de ser a principal causa a morbimortalidade de pacientes infectados e causam um grande impacto médico-trabalhista e social (DIAS, J. *et al.* 2015).

Ela é caracterizada por sintomas como arritmias ventriculares e pode levar até a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e fenômenos tromboembólicos, podendo

levar a um acidente vascular cerebral isquêmico e morte súbita. Outra característica típica é o aumento no tamanho do coração, ou cardiomegalia (REY, L. 2008).

Abaixo pode-se observar os principais sintomas da forma cardíaca da doença e um coração de um paciente que faleceu com insuficiência cardíaca congestiva causada pela Doença de Chagas:

**Figura 17** - Principais sinais e sintomas da cardite chagásica aguda

- Dispneia de intensidade variável
- Taquicardia (mesmo na ausência de febre)
- Palpitações
- Dor torácica
- Estase jugular
- Bulhas cardíacas hipofonéticas
- Galope
- Sopros cardíacos em região apical e área tricúspide
- Derrame pericárdico
- Hipotensão arterial
- Tamponamento cardíaco
- Taquiarritmias (fibrilação atrial)
- Bradiarritmias (bloqueios atrioventriculares)
- Em crianças: taquidispneia, irritabilidade, sudorese, vômitos, anorexia, hepatomegalia e edema de membros inferiores

Fonte: DIAS, J. *et al.* 2015.

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



Fonte: HIGUCHI, 2017.

Indivíduos coinfectados com HIV e com doença de Chagas na fase indeterminada podem ter uma reativação da doença em cerca de 20% dos casos, sendo que 30 a 40% desses casos de reativação estão envolvidos com problemas no coração (DIAS, J. *et al.* 2015). Esses casos são mais complicados pois não possuem um tratamento diferencial e muitos pacientes acabam não tolerando a medicação usual para a infecção com *T. cruzi*. Entretanto, nesses casos, recomenda-se seguir as recomendações básicas para tratamento da insuficiência cardíaca, de modo geral.

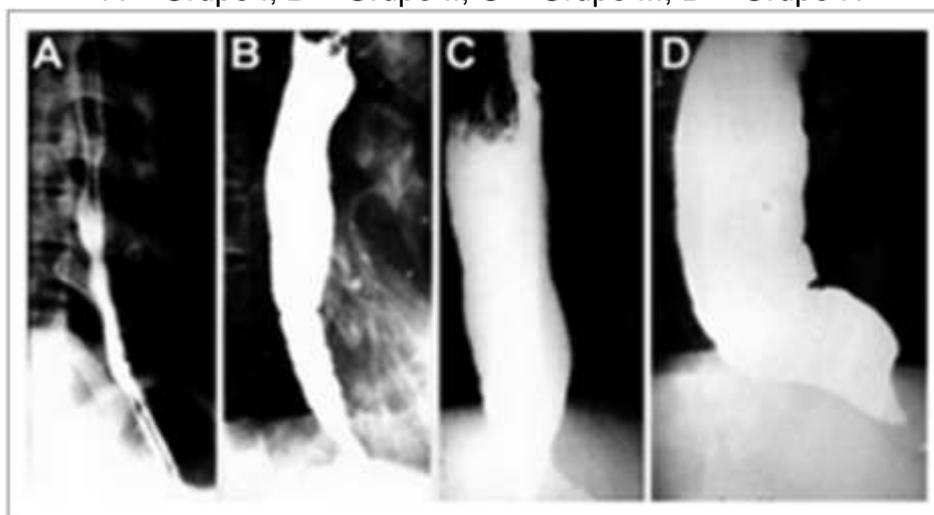
#### **b) Forma digestiva**

Essa forma atinge cerca de 10 a 21% dos pacientes acometidos pela doença e podem aparecer após três meses da fase aguda. Ela ocorre devido a destruição de plexos nervosos no sistema digestório, manifestando sintomas no esôfago e cólon, por exemplo, resultando no aumento dos mesmos (megacólon e megaesôfago) (REY, L. 2008).

Cerca de 92% dos casos de megaesôfago, e 65% dos casos de megacólon e cardiopatia são casos com indicação de cirurgia (DIAS, J. *et al.* 2015).

Os pacientes com megaesôfago podem ter sintomas como disfagia, ou seja, dificuldade de deglutição, dor epigástrica, muita salivação, emagrecimento, entre outros sintomas. Esses pacientes podem ser classificados em grupos (Grupo I,II,III e IV) de acordo com o grau de dilatação desse órgão. A radiografia dessas quatro formas pode ser observada abaixo, sendo o Grupo I, representado pela letra A, a radiografia de pacientes com esôfago dentro dos parâmetros normais de diâmetro, mas com distúrbios motores resultando em aumento no tempo de trânsito dos alimentos, o Grupo II (letra B), pacientes com uma dilatação moderada e perda e coordenação motora, Grupo III (letra C), com uma dilatação mais aumentada do que o Grupo II mas com menor atividade motora e tempo de trânsito maior e o Grupo IV (letra D) com formas mais avançadas da doença com maior dilatação e alongamento do esôfago.

**Figura 19** - Classificação radiológica do megaesôfago, em grupos  
A = Grupo I; B = Grupo II; C = Grupo III; D = Grupo IV



Fonte: DIAS, J. *et al.* 2015.

Já no megacólon os sintomas principais são constipação, muitas vezes intercalada por períodos de diarreia, distensão abdominal, disquesia e fecaloma (DIAS, J. *et al.* 2015).

#### 4.3 Epidemiologia

A doença de Chagas representa ainda um sério problema de saúde pública. Atualmente, existem ações de vigilância epidemiológica no Brasil com as seguintes finalidades: detectar precocemente casos de doença de Chagas aguda com a intenção de iniciar o tratamento com rapidez, bem como à aplicação de medidas de prevenção de ocorrência de novos casos; proceder à investigação epidemiológica de todos os casos agudos, visando identificar a forma de transmissão e, conseqüentemente, adotar medidas adequadas de controle; monitorar a infecção por *T. cruzi* na população humana, por meio de inquéritos sorológicos periódicos em populações estratégicas, bem como por meio da análise nacional do processo de triagem de candidatos à doação de sangue em hemocentros; monitorar o perfil de morbimortalidade da doença de Chagas no país, delineando cenários para fortalecimento da rede de atenção à saúde às pessoas infectadas; manter eliminada a transmissão vetorial por *T. infestans* e sob monitoramento/controlado as outras espécies importantes na transmissão humana da doença; e incorporar ações de vigilância sanitária, ambiental, de vetores e reservatórios de forma integrada com as

ações de vigilância epidemiológica (DIAS, J. *et al.*, 2015; BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021).

Em 2020, foram confirmados 146 casos de doença de Chagas no Brasil, com uma letalidade de 2% (3/146), sendo que todos os óbitos ocorreram no estado do Pará. A região Norte apresentou a maior taxa de incidência da doença. A maioria dos casos era do sexo masculino e cerca de 6% das mulheres estavam gestantes. A respeito da raça/cor, 85% dos casos declararam-se como pertencentes a cor parda. A maior proporção de indivíduos doentes pela doença foram adultos jovens do sexo masculino. A forma de transmissão mais frequente registrada foi a oral, seguida da ignorada, sem identificação da provável fonte de infecção. Ocorreu a redução de 47% na notificação de casos suspeitos de fase aguda e 63% de casos confirmados por doença de Chagas (DCA) em 2020 em relação a 2019. O elevado percentual de casos com forma de transmissão ignorada na base de dados do Ministério da Saúde (MS) sugere fragilidade do processo de vigilância, e os dados gerais demonstram a necessidade de rápida detecção de casos suspeitos, qualificação das ações de vigilância em saúde no SUS, potencializadas por meio de ações de educação permanente, monitoramento e avaliação junto às equipes de saúde. (DIAS, J. *et al.*, 2015; BRASIL. Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021).

A ocorrência de casos suspeitos de DCA aguda no Brasil requer imediata notificação (até 24 horas após a suspeita), em instrumento específico: a Ficha de Investigação de Doença de Chagas Aguda (**Figura 20**) padronizada em todo o território nacional.



(PCR), apesar de sua limitação pela ausência de protocolos padronizados, tem indicação quando os testes sorológicos apresentarem resultado indeterminado ou para o controle de cura após o tratamento antiparasitários. Nesse caso, a PCR deve ser realizada por laboratórios de competência reconhecida e realizada por especialista da área (ALVES, D. F. *et al.* 2018; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 1998).

A fase aguda, como citado anteriormente no tópico da “fisiopatologia”, contém tripomastigotas sanguíneos que podem ser identificados apenas através de métodos parasitológicos diretos (mais indicado nessa fase), como exame de sangue a fresco (mais sensível), esfregaço e gota espessa, onde os parasitos são identificados diretamente no exame de sangue do paciente. Caso estes testes tenham resultado negativo, podem também ser empregados métodos parasitológicos indiretos, como xenodiagnóstico e hemocultura. Os testes de concentração (micro-hematócrito ou Strout) apresentam 80 a 90% de positividade e são recomendados no caso de forte suspeita de doença de Chagas aguda e negatividade do teste direto a fresco (ALVES, D. F. *et al.* 2018; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 1998).

O xenodiagnóstico tem por objetivo identificar a presença de parasitos nas fezes e/ou conteúdo intestinal dos triatomíneos mantidos em laboratório e alimentados com sangue dos indivíduos que serão testados. Onde os insetos vetores são mantidos em jejum por duas semanas e depois colocados dentro de caixas fechadas com uma rede fina posicionadas sobre a face ventral do antebraço do paciente por trinta minutos. O exame fecal ou do conteúdo intestinal será feito após 30-60 dias para pacientes em fase crônica e 10-30 dias para pacientes em fase aguda (ALVES, D. F. *et al.* 2018; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 1998).

A ausência da parasitemia na fase crônica compromete o diagnóstico parasitológico direto, e os métodos indiretos que podem ser utilizados (xenodiagnóstico e hemocultura), apresentam baixa sensibilidade (20-50%), sendo que atualmente o xenodiagnóstico caiu em desuso devido à relação de custo-benefício e tempo para conclusão do resultado. Portanto, na fase crônica o diagnóstico é essencialmente sorológico, onde é detectado IgG que se liga especificamente ao *T. cruzi*. Para isso, deve ser realizado um teste de elevada sensibilidade (ELISA com antígeno total ou frações semi-purificadas do parasito ou a IFI) e outro de alta especificidade (HAI), esses testes ditos como convencionais, podem determinar o diagnóstico em quase 100% dos casos (ALVES, D. F. *et al.* 2018; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 1998).

Em relação aos casos suspeitos de transmissão congênita/vertical, deve ser realizado o diagnóstico sorológico da mãe. E se confirmado, o recém-nascido deve ser submetido ao exame parasitológico. Nos casos positivos, a criança necessita ser submetida ao tratamento etiológico imediatamente. Caso o exame parasitológico dê negativo ou não tenha sido realizado, a criança deve retornar entre seis e nove meses, a fim de realizarem testes sorológicos para pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG (Figura 21) (ALVES, D. F. *et al.* 2018; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 1998).

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



FONTE: O próprio autor.

Ainda que difícil a suspeição clínica e, independentemente da intenção de se fazer a busca do infectado chagásico com o propósito de prestar assistência ou instituir medidas de prevenção, os bancos de sangue são fontes que mais frequentemente contribuem para o conhecimento dos casos, realizando a triagem de doadores, quase que exclusivamente crônicos. A implementação e utilização rotineira dos testes sorológicos em unidades hemoterápicas tem contribuído de forma decisiva para a redução do número de casos pós-transfusionais da infecção pelo *T. cruzi*

(BRASIL, 2004; GORLIN, J. *et al.* 2008; UMEZAWA, E. *et al.* 2003; MORAES-SOUZA, H. *et al.* 1994; DIAS, J. *et al.* 2015.)

Para a triagem de doadores de sangue, a RDC 343 recomenda a realização de um teste imunoenzimático de alta sensibilidade. Os indivíduos candidatos à doação com antecedentes ou com diagnóstico clínico ou sorológico de doença de Chagas (ainda que tratados ou assintomáticos) deverão ser excluídos de forma permanente, da mesma forma como os candidatos com história de contato domiciliar com triatomíneos. Por fim, a transmissão transfusional da doença de Chagas tem-se reduzido no Brasil, com a progressiva ampliação do controle de qualidade do sangue transfundido no país (BRASIL, 2004; GORLIN, J. *et al.* 2008; UMEZAWA, E. *et al.* 2003; MORAES-SOUZA, H. *et al.* 1994; DIAS, J. *et al.* 2015.)

#### 4.5 Tratamento

O caráter de negligência da doença de Chagas entra ainda mais em evidência pela limitação de opções terapêuticas, com a existência de **apenas dois fármacos antiparasitários disponíveis** com eficácia estabelecida para o tratamento específico: **Benzonidazol** (agente derivado nitroimidazólico) e **Nifurtimox** (composto nitrofurânico). Ambos são efetivos em reduzir a duração e a gravidade clínica da doença em qualquer fase, sendo o Benzonidazol o medicamento recomendado no Brasil.

Os principais benefícios esperados do tratamento são, em primeiro lugar a cura – podendo ocorrer em até 70% dos casos agudos de Chagas - seguindo da redução da parasitemia e da reativação da doença, melhora dos sintomas clínicos, aumento da expectativa de vida, redução de complicações clínicas (tanto na fase aguda quanto na crônica), aumento da qualidade de vida, prevenção de lesões orgânicas ou sua evolução e diminuição da possibilidade de transmissão de *T. cruzi*. Todavia, é necessário ressaltar a elevada toxicidade desses medicamentos, sendo recomendado o uso por não mais que 60 dias (BRASIL. 2019; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 2018; OPAS, 2009).

O tratamento de pessoas afetadas com doença de Chagas na forma aguda deve ser imediato. Apesar dos medicamentos apresentarem eficácia semelhante, o Benzonidazol deve ser a primeira opção, devido à maior disponibilidade, inclusive com apresentações pediátricas e ao perfil de eventos adversos (menos tóxico). Ele é um

derivado do 2-nitroimidazol e seu mecanismo de ação é baseado no efeito inibitório na síntese protéica e na síntese do ácido ribonucléico em células do *T. cruzi*. O Nifurtimox pode ser utilizado nos casos em que o Benzonidazol não for adequadamente tolerado (por exemplo, por eventos adversos importantes) ou em pacientes que não respondam ao tratamento, seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido, estudos sugerem que ele é metabolizado/ativado por nitroredutases do Tipo I e do Tipo II, levando à produção de metabólitos intermediários tóxicos e/ou espécies reativas de oxigênio que induzem danos ao DNA e morte celular das formas intracelular e extracelular do *T. cruzi* (BRASIL, 2019; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 2018; OPAS, 2009).

Em casos assintomáticos, ou na impossibilidade da confirmação diagnóstica, mas com suspeita persistente (pela avaliação clínica e vínculo epidemiológico, como por exemplo, sinais e sintomas característicos e evidência de presença de pessoas de convívio domiciliar/familiar com a doença ou exposição a vetores ou suspeita de transmissão congênita), o tratamento empírico pode ser considerado. O tratamento específico é eficaz na maioria dos casos agudos (>60%) e congênitos (>95%), e em 50 a 60% em casos crônicos recentes. É indicado também para pacientes na fase crônica (de acordo com o perfil do paciente e a forma da doença) (**Figura 22**) na forma indeterminada, especialmente em crianças e adultos jovens (BRASIL, 2019; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 2018; OPAS, 2009).

**Figura 22** - Tratamento etiológico da doença de Chagas

Fase da doença de Chagas	Faixa etária	Tratamento etiológico / Recomendação
Aguda	Todas	1ª linha: benznidazol 2ª linha: nifurtimox
Crônica indeterminada ou digestiva	Crianças e adolescentes	1ª linha: benznidazol 2ª linha: nifurtimox
	Adultos < 50 anos	1ª linha: benznidazol Não usar nifurtimox
	Adultos ≥ 50 anos	Não tratar de rotina. Decisão compartilhada médico e paciente. Tratamento com benznidazol pode ser realizado no caso de não haver contraindicações.
Crônica cardíaca (fases iniciais*)	Todas	Decisão compartilhada: oferecer possibilidade de tratamento, sendo tratar com benznidazol ou não tratar alternativas válidas Não usar nifurtimox
Crônica cardíaca (doença avançada)	Todas	Não tratar

Fonte: BRASIL, 2018.

Em gestantes com quadro clínico agudo e grave de doença de Chagas (por exemplo miocardite ou meningoencefalite), o tratamento deve ser realizado independentemente da idade gestacional, devido à alta morbimortalidade materna. As evidências de malformações são fracas, uma vez que o número de casos relatados de tratamento na gestação é pequeno. Porém, há certeza do alto risco de transmissão congênita da doença (variação entre 22 a 71%) e do potencial impacto na saúde dos recém-nascidos afetados, fato que reforça a importância da triagem pré-natal em contextos de maior vulnerabilidade para a doença de Chagas. Assim, pode ser utilizado o Benznidazol para o tratamento de gestantes com doença de Chagas aguda, preferencialmente a partir do segundo trimestre de gestação, quando o risco de malformações parece ser menor (BRASIL, 2019; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 2018; OPAS, 2009).

Se diagnosticada no primeiro trimestre com a forma aguda não grave, é necessário aguardar o segundo trimestre de gestação para realizar o tratamento, e o profissional da saúde deve informar a paciente sobre riscos e benefícios da abordagem, além participar da decisão, sendo justificável o não tratamento nesses casos. Na fase crônica da doença, o tratamento não deve ser realizado durante a gestação (BRASIL, 2019; DIAS, J. *et al.* 2015; BRASIL, 2018; OPAS, 2009).

Na tabela abaixo, são apresentados os fármacos e os esquemas de administração:

**Tabela 2** - Posologia do tratamento antiparasitário na doença de Chagas (Adaptado de BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2018)

<b>Medicamento</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Perfil do paciente</b>	<b>Posologia</b>
Benzonidazol	Comprimidos de 100mg	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg/kg/dia, 1 a 3x ao dia, por 60 dias, ou</li> <li>• 300 mg/dia, 2 a 3x ao dia, pelo número de dias equivalente ao peso do indivíduo (máximo 80 dias)</li> </ul>
	Comprimidos de 12,5mg (Na ausência de formulação pediátrica, realizar manipulação do comprimido de 100 mg para ajuste de dose, caso necessário)	Pediátrico	5 a 10 mg/kg/dia, 2x ao dia, por 60 dias. Esquemas sugeridos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 2,5 e 5 kg: 1 comprimido (12,5 mg), 2x ao dia</li> <li>• Entre 5 e 10 kg: 2 comprimidos (25 mg), 2x ao dia</li> <li>• Entre 10 e 15 kg: 3 comprimidos (37,5 mg), 3x ao dia</li> </ul>
Nifurtimox	Comprimidos de 120mg	Adultos	10 mg/kg/dia, 3x ao dia, por 60 dias
		Pediátrico	15 mg/kg/dia, 3x ao dia, por 60 dias

Fonte: O próprio autor.

A dispensação do Benzonidazol é feita pelo Ministério da Saúde, mediante solicitação das Secretarias Estaduais de Saúde no Sistema de Informação de Insumos Estratégicos (SIES), e o Nifurtimox é dispensado pelo Grupo Técnico de Doença de Chagas da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde por demanda em casos específicos. A solicitação deve ser realizada por intermédio do e-mail [chagas@saude.gov.br](mailto:chagas@saude.gov.br) (BRASIL. 2019).

O desenvolvimento de uma vacina para a doença infelizmente ainda é algo incipiente. Em 2015 o Instituto Oswaldo Cruz, da Fundação Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) testou em camundongos uma possível candidata batizada de rAdVax que utilizaria um adenovírus modificado para transportar pequenas sequências genéticas de duas diferentes fases da vida dos triatomíneos. Os resultados foram promissores com melhora significativa da função cardíaca, mas até o presente momento não foram encontradas evidências atuais do andamento dessa vacina (LUNA, E., CAMPOS, S. 2020; PEREIRA, I., LANNES, J., 2017).

## 5. CONCLUSÃO

Após 112 anos da descoberta feita por Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, torna-se evidente e triste o quão a doença de Chagas é negligenciada em campos técnicos, científicos e sociais. Até o momento deste estudo, destaca-se a escassez de medicamentos, existindo somente duas opções e ambas altamente citotóxicas.

No mundo, mais de 80% das pessoas infectadas não conseguem acesso ao diagnóstico e tratamento. Já no Brasil, mesmo em constantes mudanças demográficas, sociais e ambientais, a desigualdade socioeconômica e regional ainda persiste, como por exemplo a precariedade em habitações, falta de saneamento, baixa renda, entre outras. Esse contexto de vulnerabilidade social está fortemente associado com a porcentagem de transmissão do *Trypanosoma Cruzi* ao homem, que aflige parte considerável da população, onde, além da doença de Chagas, estão expostas também a outras doenças, condições e agravos de saúde, além da excessiva degradação ambiental e diversas alterações climáticas.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde está fundamentado em valores centrais e princípios dentro da sociedade, como universalidade, equidade, integralidade, participação e controle social, que devem ser o alicerce para políticas e programas de interesse público. A falta de priorização do governo para a saúde pública e qualificação

dos profissionais, que possibilitem colocar em prática intervenções preventivas, aumentar o acesso à rede de serviços de saúde e tratamento, melhorar a qualidade dos serviços na atenção básica e de diagnóstico, sustenta o elevado impacto de morbimortalidade e probabilidade do paciente já infectado desenvolver formas graves da doença.

Nesta perspectiva, concluímos que ações efetivas de vigilância à saúde para a doença de Chagas são essenciais, visto que os cenários mudam de acordo com a localização onde o parasito e as espécies de vetor se encontram. O tratamento antiparasitário deve ser garantido a todos os casos que tiverem indicação para seu uso, e novas opções terapêuticas seguras e eficazes devem ser continuamente buscadas, sendo uma demanda de extrema urgência.

Por fim, vale pontuar o quanto não se deve esgotar o interesse em estudos sobre doenças parasitárias, particularmente as de elevada morbidade e endemicidade no Brasil. Espera-se, deste modo, que esta revisão atualizada contribua com a divulgação da informação e a atualização desta doença negligenciada.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, D. F. et al. **Diagnostic methods of Chagas disease: an update**. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 50, n. 4, 2018.

ARGOLO, A. et al. **A Doença de Chagas e seus Principais Vetores no Brasil**. 2008.

BACHUR, R. et al. **Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro**. Campina Grande, 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **“Doença de Chagas: Diagnóstico e Tratamento”**. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/abril/14/chagas-diagnostico-e-tratamento\\_folder](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/abril/14/chagas-diagnostico-e-tratamento_folder)>. Acesso em: 24 out. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim Epidemiológico: “Doença de Chagas”**. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/abril/14/boletim\\_especial\\_chagas\\_14abr21\\_b.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/abril/14/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf)>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. COORDENAÇÃO-GERAL DE DESENVOLVIMENTO DA EPIDEMIOLOGIA EM SERVIÇOS. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]**, v. 4a. ed, 2019.

BRASIL. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas**. Brasília, 2018. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Chagas.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf)>. Acesso em: 24 out. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, COORDENAÇÃO NACIONAL DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E AIDS. **Doença de Chagas – Triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde público**. Brasília, 1998.

CANTEY, P. T. et al. **The United States Trypanosoma cruzi Infection Study: Evidence for vector-borne transmission of the parasite that causes Chagas disease among United States blood donors.** Transfusion, v. 52, n. 9, p. 1922–1930, set. 2012.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Chagas Disease - Biology.** 2019. Disponível em:  
<<https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>>. Acesso em: 19 out. 2021.

DIAS, J. **Notas sobre o Trypanosoma cruzi e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 39, n. 4, p. 370–375, 2006.

DIAS, J. et al. **II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas,** 2015. Epidemiol. Serv. Saúde, v. 25, p. 7–86, 2015.

DYNAMED. **Chagas Disease.** Disponível em:  
<<https://www.dynamed.com/condition/chagas-disease>>. Acesso em: 26 out. 2021

FILHO, L. et al. **Conscientização e prevenção da doença de chagas.** Revista Conexão Eletrônica. Três Lagoas, 2017.

FIOCRUZ. **Portal da Doença de Chagas - História.** Disponível em  
<<http://chagas.fiocruz.br/sessao/historia/>> 2017.

GORLIN, J. et al. **Evaluation of a new Trypanosoma cruzi antibody assay for blood donor screening.** Transfusion, v.48, n.3, p.531-540, 2008.

HIGUCHI, M. **Aspectos anátomo-patológicos nas diferentes formas clínicas da infecção humana.** Fundação Oswaldo Cruz. Portal da Doença de Chagas: Forma Cardíaca. [Rio de Janeiro]: Disponível em <<http://chagas.fiocruz.br/patologia/>>. 2017.

JURBERG, J. et al. **ATLAS ICONOGRÁFICO DOS TRIATOMÍNEOS DO BRASIL (VETORES DA DOENÇA DE CHAGAS).** Rio de Janeiro: 2014.

LUNA, E.; CAMPOS, S. **O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas.** Cad. Saúde Pública 2020; 36 Sup 2:e00215720. 2020.

MORAES-SOUZA, H. et al. **Hemoterapia e doença de Chagas transfusional no Brasil**. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP); 116(5), 1994.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 13ª ed. São Paulo: 2016.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores**. [s.d.] Disponível em <[https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5398:neglected-tropical-vector-borne-diseases-information&Itemid=1074&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5398:neglected-tropical-vector-borne-diseases-information&Itemid=1074&lang=es)>. Acesso em 3 de dezembro de 2021.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de chagas aguda transmitida por alimentos**. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 2009.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **70% das pessoas com Chagas não sabem que estão infectadas**. Disponível em <<https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2021-opas-70-das-pessoas-com-chagas-nao-sabem-que-estao-infectadas>> 2021.

PEREIRA, I.; LANNES, J. **Situação atual - Vacina para doença de Chagas: realidade ou utopia?**. Fiocruz. 2017. Disponível em <<http://chagas.fiocruz.br/doenca/vacinas/>>.

REY, L. **Parasitologia**. 4ª ed. 2008.

RODRIGUES, A. et al. **Doença de chagas aguda: o impacto da transmissão oral no Estado do Pará / Acute chagas disease: the impact of oral transmission in the State of Pará**. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 8, p. 86187–86206, 31 ago. 2021.

SECRETARIA DA SAÚDE DO PARANÁ. **Doença de Chagas**. Disponível em: <<https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Doenca-de-Chagas#>>. Acesso em: 19 out. 2021.

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. **Parasitologia - Fundamentos e Prática Clínica**. Minha Biblioteca, Grupo GEN, 2020.

UMEZAWA, E. et al. **An improved serodiagnostic test for Chagas' disease employing a mixture of Trypanosoma cruzi recombinant antigens**. Transfusion, v. 43, n. 1, p.91-97, 2003.

# Mapa Conceitual

*Trypanosoma cruzi* & Doença de Chagas

# Morfologia e fases evolutivas

FORMAS: TRIPOMASTIGOTAS + AMASTIGOTAS + EPIMASTIGOTAS  
(ou transição entre elas)

## ★ Hospedeiro vertebrado

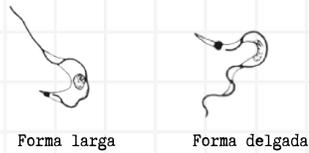
Tripomastigotas sanguíneos + tripomastigotas + amastigotas

### ✓ TRIPOMASTIGOTAS SANGUÍNEOS

Flagelo --> 10-25 µm de comprimento  
Cinetoplasto --> Extremidade posterior  
Poliforfismo --> Forma larga e delgada

Não realizam reprodução

Instalam-se no citoplasma do macrófago --> Escapam do sistema imune e viram amastigotas

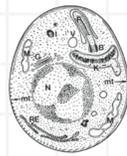


### ✓ AMASTIGOTAS INTRACELULARES

Sem flagelo  
Cinetoplasto --> Próximo ao núcleo  
Tamanho --> Máximo 4 µm

Realizam reprodução

Após divisões binárias --> Ruptura da célula --> Viram tripomastigotas sanguíneas novamente



## ★ Hospedeiro invertebrado

Epimastigotas + tripomastigotas metacíclicas (e formas de transição)

### ✓ EPIMASTIGOTAS

Flagelo desenvolvido  
Cinetoplasto --> Anterior ao núcleo  
Várias dimensões e formas variáveis

Realizam reprodução por divisão binária

Não são capazes de invadir células

Ficam no intestino (epimastigotas intestinais), no epitélio ou livres --> Viram tripomastigotas metacíclicas



### ✓ TRIPOMASTIGOTAS METACÍCLICAS

Tamanho --> Cerca de 17 µm de comprimento

Não realiza reprodução

Vivem em altas temperaturas

Evoluem ao penetrar nos hospedeiros vertebrados --> Transformam-se novamente em amastigotas



# Taxonomia

## Trypanosoma cruzi

★ Mais de 60 cepas já identificadas

Reino: Protista  
Filo: Euglenozoa  
Classe: Kinetoplastea  
Subclasse: Metakinetoplastina  
Ordem: Trypanosomatida  
Família: Trypanosomatidae  
Gênero: *Trypanosoma*  
Subgênero: *Schizotrypanum*  
Espécie: *T. cruzi*

"Complexo cruzi"

# Trypanosoma cruzi

## Ciclo biológico nos hospedeiros

CICLO HETEROXÊNICO

### ★ Vertebrado

#### Mamíferos

O triatomíneo infectado defeca e urina durante a picada no hospedeiro vertebrado, fazendo com que a forma tripomastigota metacíclica presente nos dejetos, penetre a pele e mucosas

Essa forma interage com o Sistema Mononuclear fagocitário, invadindo macrófagos e se transformam em amastigotas (forma de resistência)

Ocorre então a replicação dos amastigotas por divisão binária

As células do SMF sobrecarregadas com amastigotas se rompem e caem na circulação na forma de tripomastigota sanguíneo

A forma tripomastigota pode então atingir outras células, ser destruída pelo sistema imune do hospedeiro ou ser ingerida por triatomíneos durante a picada no ser humano, reiniciando o ciclo

### ★ Invertebrado

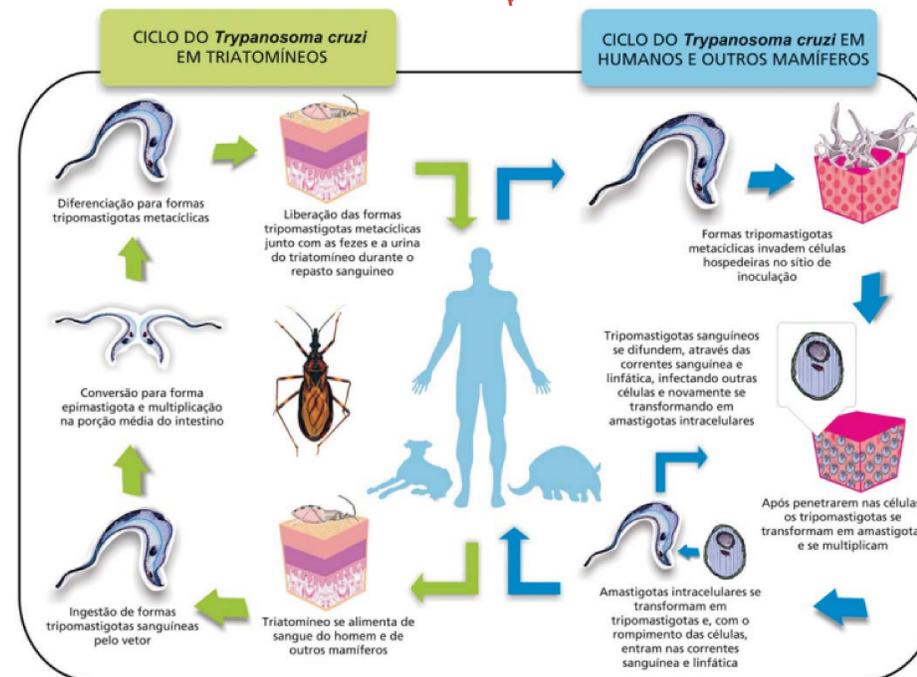
Numerosas espécies de hemípteros hematófagos da família Reduviidae

Os triatomíneos se infectam no repasto sanguíneo do hospedeiro (forma tripomastigota sanguíneo)

No estômago do vetor, ocorre a transformação de tripomastigota para esferomastigota (forma de resistência)

No intestino do vetor, ocorre replicação por divisão binária e a forma esferomastigota torna-se um epimastigota curto

No caminho entre intestino e reto, o protozoário assume a sua forma tripomastigota metacíclica



Ciclo de transmissão do Trypanosoma cruzi (simplificado). Infográfico: Venício Ribeiro, ICICT/Fiocruz.

## REFERÊNCIAS

- FERREIRA, M. Parasitologia Contemporânea. Grupo GEN, 2020. 9788527737166. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737166/>.
- REY, L. Parasitologia, 4ª edição. Grupo GEN, 2008. 978-85-277-2027-4. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2027-4/>.
- NEVES, D. et al. PARASITOLOGIA HUMANA 13ª ED. São Paulo Atheneu 2016.
- ARGOLLO, A. et al. FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Doença de Chagas e seus Principais Vetores no Brasil. Rio de Janeiro, 2008.

Obs.: A forma **ESFEROMASTIGOTA** é uma forma arredondada que representa uma transição entre a forma epimastigota e a forma tripomastigota

# Tratamento e mecanismo de ação

## 1ª linha

- BENZNIDAZOL**  
(DISPONÍVEL NO BRASIL E FORNECIDO GRATUITAMENTE PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE)

### Mecanismo:

- Derivado do 2-nitroimidazol
- Efeito inibitório na síntese proteica e na síntese do ácido ribonucléico em células do *T. cruzi*
- A atividade parasiticida contra parasitas intracelulares e circulantes varia entre 60% e 90%, com resposta de diferentes cepas de *T. cruzi* variando amplamente.

Usado na fase aguda, crônica indeterminada ou digestiva (crianças e adolescentes, adultos <50 anos), crônica cardíaca (fases iniciais)

## 2ª linha

- NIFURTIMOX**  
(ALTERNATIVA À INTOLERÂNCIA OU NÃO RESPOSTA AO TRATAMENTO COM BENZNIDAZOL; NÃO DISPONÍVEL NO BRASIL)

### Mecanismo:

- Antiprotozoário com mecanismo de ação não totalmente compreendido.
- Estudos sugerem que ele é metabolizado/ativado por nitroreduases do Tipo I e do Tipo II, levando à produção de metabólitos intermediários tóxicos e/ou espécies reativas de oxigênio que induzem danos ao DNA e morte celular das formas intracelular e extracelular do *T. cruzi*

Usado na fase aguda, crônica indeterminada ou digestiva (crianças e adolescentes)

- ★ OES: Para os pacientes > 50 anos, o tratamento é individualizado de acordo com os potenciais riscos e benefícios

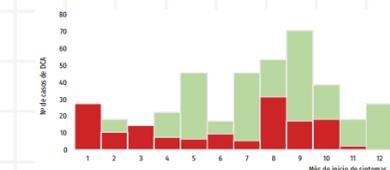
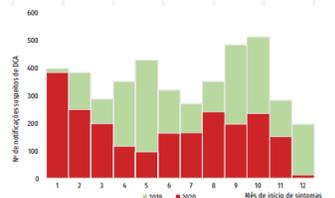
- ★ Contraindicações: gestantes ou nutrízes, pessoas com insuficiência hepática e/ou insuficiência renal.



## Epidemiologia

- Em 2020, foram confirmados 146 casos de DCA no Brasil, com uma letalidade de 2%, sendo que todos os óbitos ocorreram no estado do Pará.
- A maioria dos casos era do sexo masculino e cerca de 6% das mulheres estavam gestantes.
- A forma de transmissão mais frequente registrada foi a oral, seguida da ignorada, sem identificação da provável fonte de infecção.
- Ocorreu a redução de 47% na notificação de casos suspeitos de fase aguda e 63% de casos confirmados por DCA em 2020 em relação a 2019.

Distribuição de casos de doença de Chagas aguda, segundo mês de início de sintomas. Brasil, 2019 e 2020.



## REFERÊNCIAS

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença de Chagas [Internet]. 2018.  
 - Parasites - American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease) [Internet]; [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/treatment.html>  
 - (Nifurtimox). In: IEM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IEM Watson Health/EESCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available at: <https://www.dynamed.com> [cited: 8/21/2021].  
 - (Benznidazole). In: IEM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IEM Watson Health/EESCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available at: <https://www.dynamed.com> [cited: 8/21/2021].  
 - DYNAMED. Chagas Disease. EESCO Information Services. Accessed August 21, 2021. <https://www.dynamed.com/condition/chagas-disease>  
 - NEVES, D. et al. PARASITOLOGIA HUMANA 13ª ED. São Paulo Atheneu 2016.  
 - PANTOJA, L. ET AL. CIÊNCIAS BIOLÓGICAS CIÊNCIAS - PRINCÍPIOS DE PARASITOLOGIA. 2ª EDIÇÃO FORTALEZA - CEARÁ. EDUECE 2015.  
 - JURBERG, J. et al. ATLAS ICONOGRÁFICO DOS TRIATOMÍNEOS DO BRASIL (VETORES DA DOENÇA DE CHAGAS). Focruz. 2014.  
 - SECRETARIA DE SAÚDE DO PARANÁ. Doença de Chagas. [Internet]. <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Doenca-de-Chagas#>.  
 - VEJA SAÚDE. DOENÇA DE CHAGAS. [Internet]. <https://saude.abril.com.br/medicina/tudo-o-que-voce-sabia-sobre-a-transmissao-da-doenca-de-chagas-esta-errado/>  
 - SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - MINISTÉRIO DA SAÚDE. DOENÇA DE CHAGAS. DISPONÍVEL EM: WWW.SAÚDE.GOV.BR/SVS.  
 - ENGRÖFF, P.; MÜLLER, G.C.; MANSOUR, E.; AL., E. Parasitologia Clínica. Grupo A, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786556901572/>.

# Doença de Chagas

(Tripanosomíase americana)

## Fisiopatologia

1. Inseto infectado pica o ser humano (**TRIPOMASTIGOTAS METACICLÍCOS** nas fezes) -->
2. **TRIPOMASTIGOTAS** adentram pela lesão da picada ou na conjuntiva das mucosas -->
3. Invadem macrófagos e se transformam em **AMASTIGOTAS** -->
4. **AMASTIGOTAS** multiplicam-se -->
5. **AMASTIGOTAS** se transformam em **TRIPOMASTIGOTAS** que vão romper as células e cair na corrente sanguínea -->
6. **TRIPOMASTIGOTAS** infectam outras células -->
7. Inseto pode picar ser humano e se infectar com **TRIPOMASTIGOTAS** e reiniciar ciclo.

## ★ Sinais e sintomas

**Estágio agudo** --> Podem se apresentar de forma sintomática ou assintomática. Os sinais prevalecem após a penetração do *T. cruzi* na conjuntiva dérmica, onde ocorrem lesões características denominadas sinal de Romãña (edema hipalpebral e congestão conjuntival) e chagoma de inoculação em um intervalo entre 4-10 dias.

Também ocorre um comprometimento dos linfonodos satélites, acarretando a um complexo conjuntivo-linfonodal. Febre, edema localizado e generalizado, poliadenia, hepatomegalia, esplenomegalia, e em alguns casos insuficiência cardíaca e disfunções neurológicas são encontradas nesse estágio.

**Estágio crônico assintomático** --> É caracterizado pela forma indeterminada da doença após um longo período nos pacientes que sobreviveram à fase aguda. Esses pacientes não possuem sintomas da doença, e seus achados clínicos são normais, apresentando apenas positividade nos exames parasitológicos.

**Estágio crônico sintomático** --> Período onde paciente assintomático começa apresentar sintomas de origem cardíaca e também digestiva.

Forma cardíaca --> aparição de insuficiência cardíaca congestiva e seus sintomas (arritmia, hipóxia, edema, alterações sistólicas...) onde a causa prevalente é a destruição do músculo cardíaco.

Forma digestiva --> alterações morfológicas e fisiológicas do TGI, como aparição de megaesôfago, megacólon, discinesia e aperistalse.

## ★ Diagnóstico

**Estágio agudo** da doença de chagas --> diagnóstico parasitológico pode ser feito pela descoberta de tripomastigotos de *T. cruzi* no sangue circulante ou no líquor, nos primeiros meses de infecção.

- Métodos diretos:
  - Exame direto ou a fresco = coleta-se uma gota de sangue --> microscópio à procura pelas formas tripomastigotas que são móveis --> repetir várias vezes por dias consecutivos.
  - Método de Strout modificado = coleta-se o sangue em tubo vascular --> centrifuga --> microscópio à procura de tripomastigotas.
  - Preparações coradas = esfregaço delgado e gota espessa --> preparados e corados por Giemsa ou Leishman.

**Estágio crônico** --> diagnóstico essencialmente sorológico --> Ex: ELISA com antígeno total.

Também pode-se utilizar métodos convencionais indiretos:

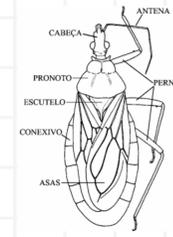
- Xenodiagnóstico = barbeiros criados em laboratório --> suga o sangue do paciente --> insetos mantidos de 30 a 60 dias --> análise fecal para investigar a presença de parasitas de
- Hemocultura = sangue do paciente coletado com uso de *T. cruzi* anticoagulante --> semeia em alíquotas no meio de cultura --> intervalos de 15 dias até 4 meses as culturas são examinadas para detectar positividade do parasita.

# Vetor biológico



Triatomíneos - Barbeiro  
 Ordem Hemiptera  
 Família Reduviidae  
 Subfamília Triatominae  
 Gêneros *Panstrongylus*,  
*Triatoma* e *Rhodnius*

- Cabeça longa e fina
- Olhos compostos e ocelos
- Antenas segmentadas
- Aparelho bucal picador-sugador curto e recurvado
- Asas tipo hemiélitro além de região do abdome alargado
- Obs: A forma e o número de segmentos permite distinguir os barbeiros de outros percevejos



## ESPÉCIES DE TRIATOMÍNEOS DO BRASIL QUE TRANSMITEM A DOENÇA DE CHAGAS

*Panstrongylus megistus*



*Triatoma infestans*



*Triatoma sordida*



*Rhodnius neglectus*



*Panstrongylus geniculatus*



*Triatoma brasiliensis*



## ➤ Observações

- O barbeiro verdadeiro é aquele onde o aparelho bucal é curto e reto e que não ultrapassa o primeiro par de patas.
- A transmissão ocorre quando a pessoa que foi picada pelo barbeiro coça a região e as fezes deixadas por ele penetram no orifício da picada.
- Todos os casos devem ser imediatamente notificados ao sistema de saúde pública (menos os de reativação ou casos crônicos).

## Curiosidades



- Somente seis espécies de I23 do barbeiro transmitem a enfermidade;
- O barbeiro só voa quando está com fome, algumas espécies se alimentam de sangue e outras de frutas;
- Atualmente, no Brasil, cerca de 70% dos casos da doença não foram transmitidos pela picada do barbeiro, e sim por ele ter sido triturado juntamente com açaí e caldo-de-cana;
- É considerada a quarta maior doença de impacto social entre todas as doenças infecciosas e parasitárias da América Latina;
- Estima-se que, no Brasil, morram anualmente 6 mil pessoas devido às complicações crônicas da doença, porém por falta de conhecimento e notificação da doença, é possível que haja um grande número de casos sem registro;
- Outras formas de infecção por *Trypanosoma cruzi* é por meio de transplante de órgãos, transfusões de sangue, gravidez (caso a mãe esteja infectada), além de ser possível contaminar acidentalmente em laboratórios;

# CAPÍTULO 3

## *Urbanorum spp.*

Beatriz Martins Ferraris e Letícia França Pereira

## **CAPÍTULO 3 - *Urbanorum* spp.**

### **1. INTRODUÇÃO**

### **2. OBJETIVO GERAL**

### **3. DESENVOLVIMENTO**

3.1. Taxonomia

3.2 Morfologia

3.3 Ciclo biológico

3.4 Meio de transmissão

3.5 Epidemiologia

3.6 Diagnóstico clínico e laboratorial

3.7 Profilaxia

3.8 Tratamento

### **4. CONCLUSÃO**

### **5. REFERÊNCIAS**

## 1. INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais, predominantes em países de baixo desenvolvimento, constituem um problema de caráter médico, social e econômico. Geralmente, associam-se a quadros de desnutrição e diarreia, o que resulta em “forte” impacto na qualidade de vida da população.

A vulnerabilidade à doenças é indubitavelmente agravada pela pobreza, devido à falta de acesso a serviços de saúde de qualidade, a boas condições de moradia e alimentação (GAMBOA et al., 2010; THOMPSON, 2001). Apesar do bem delineado conhecimento acerca das parasitoses intestinais pela comunidade científica, a recente descoberta de um emergente parasito intestinal “traz à luz” novas perspectiva a esse cenário (GUAMAN INCHIGLEMA, 2018; VILLAFUERTE et al., 2016; MORALES DEL PINO, 2016; RIVADENEIRA ALVAREZ, 2017).

No ano de 1991, em um centro de saúde da cidade colombiana Barrancabermeja, análises microscópicas de amostras fecais de pacientes indicaram a presença de estruturas arredondadas peculiares nas quais pensava-se, a princípio, que fossem restos vegetais ou glóbulos de gordura ainda não descritos na literatura médica. Em seguida, verificou-se que delas emergiram estruturas hialinas semelhantes a pseudópodes, o que causou grande confusão se, de fato, tratava-se ou não de um microrganismo. Em uma publicação da Universidade Industrial de Santander (UIS), foram descritos alguns estudos realizados pelo professor Francisco Tirado Santamaría, que resultaram na descoberta de um microrganismo parasito intestinal chamado por ele de *Urbanorum* spp., transmitido pelo consumo de alimentos e água contaminada. O primeiro relato de caso reportado em Barrancabermeja foi em 1994, cuja análise mostrou a presença do microrganismo em 16,6% de 283 materiais fecais de pacientes. Posteriormente, em 1996; em 13,98% de 143 amostras. Ao longo de dois anos, 1997 e 1998, Santamaría realizou um estudo mais amplo em 14.000 amostras fecais, das quais 10% apresentavam o parasito (SANTAMARÍA, 2015).

No Brasil, o primeiro relato a documentar a infecção por *Urbanorum* spp. ocorreu em 2017, na cidade de Buriti, situada no Maranhão. Queixando-se de febre, cólicas abdominais e diarreia, uma trabalhadora agrícola, residente na zona rural, onde carece de saneamento básico e de acesso à água tratada, procurou ajuda médica e foi diagnosticada com diarreia aguda, sendo encaminhada ao Laboratório Central Municipal de Buriti para realizar os exames solicitados. Tendo feito o exame parasitológico de fezes e após várias buscas na literatura, um parasitologista

confirmou a identidade do microrganismo (DE AGUIAR, ALVES, 2018). O conhecimento clínico e epidemiológico sobre *Urbanorum* spp. ainda se mostra muito incipiente no mundo, uma vez que há apenas relatos de casos na literatura médica atual e escassos estudos genéticos e moleculares do parasito. Logo, dificulta a padronização do tratamento. O panorama mundial da parasitose está se elevando gradativamente, o que justifica a necessidade de estudos mais elaborados (KRUGER, 2020).

## 2. OBJETIVO GERAL

Pretende-se compilar os achados científicos acerca de *Urbanorum* spp. em relação a taxonomia, morfologia, mecanismo de transmissão, ciclo evolutivo, epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prevenção. É essencial que haja informações atualizadas sobre o parasito para que, futuramente, a comunidade científica possa realizar estudos mais elaborados e assim, propiciar maior conhecimento à população e combater as deficiências existentes nos serviços básicos de saúde.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### 3.1. Taxonomia

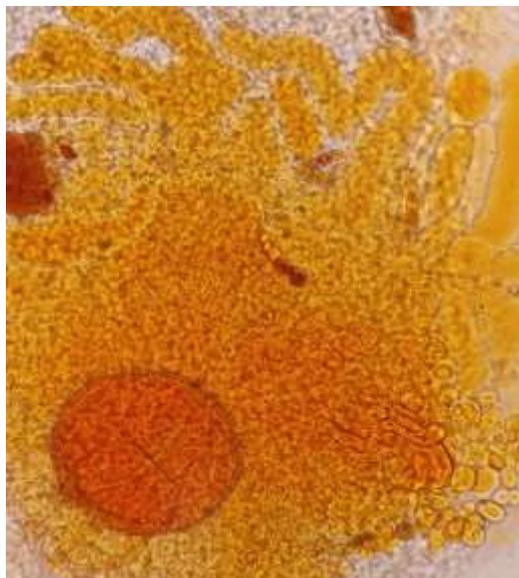
Devido a similaridade com as amebas por seu mecanismo de mobilidade representado por estruturas hialinas chamadas pseudópodes, o novo parasito *Urbanorum* spp. foi classificado morfologicamente como um protozoário, embora seu tamanho incomum. Alguns estudos afirmam que, possivelmente, o protozoário pertence à família *Cycloposthidae*. No entanto, é necessária a realização de estudos moleculares aprofundados para a sua localização taxonômica, que no momento se encontra provisória (EVIA FLORES, 2017; WIGGERS et al, 2018; AYOL PÉREZ et al., 2017).

### 3.2. Morfologia

De acordo com as observações feitas pelo professor Francisco Tirado Santamaría em amostras fecais coradas com Lugol, *Urbanorum* spp. apresentou uma coloração amarelo-claro, com formato arredondado e tamanho variando de 80 a 100 µm de diâmetro ( **Figuras 1 e 2**). Possui um exoesqueleto com membrana dupla externa e um ou mais poros de saída através dos quais estruturas hialinas emergem do seu interior, semelhantes a pseudópodes, com função de locomoção, o que

possibilitou sua classificação como protozoário. Há possibilidade de realizarem divisão celular chamada endodiogenia (SANTAMARÍA, 2015; WIGGERS et al, 2018; AYOL PÉREZ et al., 2017).

**Figura 1** - *Urbanorum* spp. em amostra fecal



Fonte: Laboratório de Análises Clínicas - Policlínica Médica CBMDF, 2021.

**Figura 2.** *Urbanorum* spp. em amostra fecal



Fonte: Laboratório de Análises Clínicas - Policlínica Médica CBMDF, 2021.

### 3.3. Ciclo biológico

Não existem muitas informações sobre o ciclo de vida no hospedeiro, apenas cogita-se haver certa semelhança com protozoários amebóides. A divisão celular de

*Urbanorum* spp. pode ocorrer por endodiogenia, que é uma forma de multiplicação assexuada no qual duas células-filhas se formam dentro da célula-mãe (SANTAMARÍA, 2015; WIGGERS et al, 2018; AYOL PÉREZ et al., 2017). As características clínicas sugerem processo infeccioso do microrganismo no intestino grosso (GUAMAN INCHIGLEMA, 2018; VILLAFUERTE et al., 2016).

### 3.4. Meio de transmissão

Apesar do escasso conhecimento bibliográfico do parasito *Urbanorum* spp. pela comunidade científica, especula-se que o seu mecanismo de transmissão seja similar ao das amebas, ou seja, pelo ciclo fecal-oral, ingestão de água e alimentos contaminados. Considerando as coinfeções de outros parasitos intestinais já conhecidos, a falta de saneamento e de acesso a serviços básicos de saúde, o déficit de higiene, a pobreza, a habitação em área rural e o estilo de vida podem ser fatores determinantes do parasitismo (GAMBOA et al., 2010; THOMPSON, 2001; SANTAMARÍA, 2015; EVIA FLORES, 2017; DE AGUIAR, ALVES, 2018; WIGGERS et al, 2018).

### 3.5. Epidemiologia

Os primeiros casos da parasitose foram documentados na cidade colombiana Barrancabermeja, alastrando-se para alguns países da América Latina, como Peru e Equador (SANTAMARÍA, 2015; RIVADENEIRA ALVAREZ, 2017). No Brasil, o primeiro relato de *Urbanorum* spp. foi na cidade de Buriti, Maranhão (DE AGUIAR, ALVES, 2018), mas também há relatos de casos em algumas outras localidades, como Paraná (BAYER et al., 2017) e São Paulo (LEÃO et al., 2018). Pode-se observar que os países com casos relatados correspondem à América Latina, com fatores socioeconômicos e climáticos parecidos (SANTAMARÍA, 2015). Sabe-se que as infecções causadas por *Urbanorum* spp. estão se elevando e não se encontram mais restritas a países específicos.

### 3.6. Diagnóstico clínico e laboratorial

Ainda não existe um consenso quanto às manifestações clínicas para a patogenia. A maioria dos pacientes que apresentou parasitológico de fezes positivo para *Urbanorum* spp. relatou cólicas na região abdominal e fezes diarreicas (SANTAMARÍA, 2015; FRANÇA et al., 2018; LESUK et al., 2018; SIMES, 2021;

PRADO et al., 2018; CASTILHO, GONÇALVES, 2018; DE AGUIAR, ALVES, 2018). Na rotina laboratorial, observa-se maior emprego do Método de Hoffman, Pons e Janer (HPJ), também conhecido como método de Lutz, que consiste numa técnica simples, eficaz e barata de sedimentação espontânea de microrganismos (VILLAFUERTE et al., 2016; MORALES DEL PINO, 2016; SANTAMARÍA, 2015; DE AGUIAR, ALVES, 2018; WIGGERS et al., 2018; AYOL PÉREZ et al., 2017; LEÃO et al., 2018; IGLESIAS-OSORES, 2016; RIVERO DE RODRIGUEZ, 2016; SILVA-DÍAZ, 2017; FRANÇA et al., 2018; LESUK et al., 2018; SIMES, 2021; CASTILHO, GONÇALVES, 2018; LOPEZ, NUNES, 2018).

### 3.7. Profilaxia

A prevenção tem seu embasamento em algumas medidas simples, como manipulação e lavagem adequada dos alimentos, educação em saúde para a população e higienização das mãos de forma correta. Essas últimas são capazes de diminuir em 40% a prevalência de síndromes diarreicas, principalmente em crianças, e consequentemente, as taxas de morbimortalidade (EVIA FLORES, 2017; HANSFORD, 2009). Compete aos órgãos públicos ações de ampliação ao acesso e qualidade de saneamento básico à população, o financiamento de campanhas de prevenção e promoção à saúde. A Atenção Primária à Saúde (APS), por ser uma das portas de entrada do SUS, tem o papel de propiciar a educação em saúde e dar assistência aos seus usuários.

### 3.8. Tratamento

Ainda que a conduta terapêutica não seja bem esclarecida e padronizada, a escolha do tratamento é baseada na similaridade do parasito com *Entamoeba*, sendo utilizado, portanto, medicamentos antiamebianos comuns de amplo espectro, como albendazol, metronidazol e secnidazol (SANTAMARÍA, 2015). Além disso, em virtude da síndrome diarreica apresentada por pacientes, é essencial que seja realizado o adequado aporte nutricional e a reidratação para preservar o equilíbrio eletrolítico do organismo (EVIA FLORES, 2017).

#### 4. CONCLUSÃO

Existem várias limitações de muitos estudos científicos sobre o parasito *Urbanorum* spp.. Por exemplo, pode-se perceber a falta de evidências das pesquisas, já que a maioria corresponde a relatos de casos; há escassos registros do histórico do paciente, sendo que muitos não retornam para a realização de novos exames após a melhora do quadro clínico; e poucas referências regionais para que a comunidade científica avalie os variados fatores ambientais como forma de comparação.

No que tange a elevada prevalência de parasitoses intestinais no Brasil, verifica-se a importância da solicitação do Exame Parasitológico de Fezes (EPF) para auxiliar no diagnóstico de parasitos. Mas, na verdade, o exame ainda é bastante negligenciado, sendo, muitas vezes, excluído da hipótese médica durante a investigação clínica (NEVES, D. 2016).

Diante de toda a pesquisa, cabe-se dizer que *Urbanorum* spp. tem recebido uma atenção pouco significativa, haja vista que há escassas pesquisas. Portanto, estudos complementares devem ser realizados para sua melhor avaliação. Faz-se necessário a realização de técnicas de biologia molecular com o objetivo de localizar a taxonomia do parasito, identificar antígenos, obter amostras de soro de pacientes já sensibilizados, elaborar estudos epidemiológicos, padronizar a terapia medicamentosa e o manejo adequado dos pacientes infectados.

A execução de estudos dotados de maior complexidade traria enriquecimento e relevante impacto sobre os níveis de atenção dos serviços de saúde, tanto por meio da redução das intervenções hospitalares e da morbimortalidade da população, como também da sustentabilidade dos sistemas públicos e privados, de modo a propiciar resolutividade, qualidade e redução de desperdício.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GAMBOA, Maria Inés; ZONTA, Lorena; NAVONE, Graciela Teresa. Parásitos intestinales y pobreza: la vulnerabilidad de los más carenciados en la Argentina de un mundo globalizado. **Journal of the Selva Andina Research Society**, v. 1, n. 1, p. 23-37, 2010.

THOMPSON, RC Andrew. The future impact of societal and cultural factors on parasitic disease—some emerging issues. **International journal for parasitology**, v. 31, n. 9, p. 949-959, 2001.

GUAMAN INCHIGLEMA, Jhoselyn Thalia. **El *Urbanorum* spp. Parásito Protozoo Intestinal**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso.

VILLAFUERTE, Ruth Inés Mirano; COLLADO, Luis Antonio Zapata; VELARDE, César Náquira. *Urbanorum* spp. en el Perú. **Revista peruana de medicina experimental y salud publica**, v. 33, p. 593-595, 2016.

MORALES DEL PINO, Jimmy Rinaldo. Parasitosis intestinal en preescolares y escolares atendidos en el centro médico EsSalud de Celendin, Cajamarca. **Horizonte Médico (Lima)**, v. 16, n. 3, p. 35-42, 2016.

RIVADENEIRA ALVAREZ, Alvaro Leandro. Enteroparasitosis y diagnóstico parasitológico de *Fasciola hepática* por el método de concentración formol-éter Ritchie en comparación con el método directo en comunidades de la Región Andina El Tejar Saquisilí Cotopaxi, Región Costa Pedro Vicente Maldonado y Región Amazónica Comunidades Waorani diciembre 2015 junio 2016. 2017.

SANTAMARÍA, Francisco Tirado. ***Urbanorum* spp.** Santander: Catedra Libre UIS. 2015.

DE AGUIAR, Raí Pablo Sousa; ALVES, Lumar Lucena. *Urbanorum* Spp: First Report in Brazil. **The American journal of case reports**, v. 19, p. 486, 2018.

KRUGER, Elisa Maria Michels. *Urbanorum* spp. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 15, n. 42, p. 2157-2157, 2020.

EVIA FLORES, Digna Isabel. **Atención primaria de salud en Síndrome Diarreico por *Urbanorum* spp.** 2017. Trabalho de Conclusão de Curso.

WIGGERS, Karen et al. Diarrea infecciosa por *Urbanorum* spp. em lactente – relato

de caso. **Anais do XVI Congresso Catarinense de Pediatria**, 2018.

AYOL PÉREZ, Lizan Grennady; DÍAZ GINES, Karen Lissett; PERLAZA ACHANCI, Kevin Fernando. Epidemiologia da síndrome diarreica aguda causada pelo protozoário *Urbanorum* spp. *Ecuador*. 2017.

LEÃO, Francisco MD et al. *URBANORUM* SPP. NO BRASIL: ESTAMOS DIANTE DE UMA NOVA PARASITOSE EPIDÊMICA?. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, p. 124-125, 2018.

IGLESIAS-OSORES, Sebastian A.; ARRIAGA-DEZA, Emma Vanesa. *Urbanorum* spp. en Hospital Regional Lambayeque. **Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque**, v. 2, n. 4, p. 156-157, 2016.

RIVERO DE RODRIGUEZ, Zulbey. Es *Urbanorum* spp. un parásito?. *Kasmera*, Maracaibo, v. 44, n. 1, p. 5-6, jun. 2016 .

SILVA-DÍAZ, Heber. *Urbanorum* spp.”: Controversia de su Condición Biológica y Aceptación como Nuevo Parásito Intestinal. **Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque**, v. 3, n. 1, p. 03-04, 2017.

BAYER, M.; MINÉ, JC.; BRITO; PS. Frequência de enteroparasitoses em estudantes de Ponta Grossa-PR. **Anais do 16º CONEX - Encontro Conversando sobre Extensão na UEPG**, 2017.

FRANÇA, LES.; GMMF.; SÁ, MSR.; OLIVEIRA, TB; PEREIRA, RPM; PINTO, BO.; MENDES, SJF. *Urbanorum* spp.: O novo parasito no Brasil. **Anais do VI Congresso da Saúde e Bem Estar do Maranhão**, 2018

LESUK, L.; ML; PACHECO, GS.; FARIA, D. K. *Urbanorum* spp.: Um protozoário inédito na região Sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. 2018.

SIMES, Allydson et al. *Urbanorum* spp.: first case report in pediatrics in Brazil. 2021.

PRADO, E. T. et al. Relato de caso: Parasito *Urbanorum* spp. em fezes de paciente de um laboratório particular de São José dos Campos-SP. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. 2018.

CASTILHO, VLP.; GONÇALVES, EMDN. *Urbanorum* spp.: Um novo parasita ou não? **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. 2018; 52º Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial; 2018.

LOPEZ, Júlio; NUNES, Luciana De Souza. *URBANORUM* SPP: SEGUNDO RELATO DE CASO NO BRASIL. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 10, n. 1, 2018.

HANSFORD, Brian; DONOVAN, Kate; LAWE-DAVIES, Olivia. Estrategia para prevenir y tratar la diarrea: El UNICEF y la OMS presentan una estrategia de prevención y tratamiento de la diarrea, la segunda causa de muerte en los niños. **Organizacion Mundial de la Salud**, 2009. Disponível em: [https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2009/childhood\\_deaths\\_diarrhoea\\_20091014/es/index.html](https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2009/childhood_deaths_diarrhoea_20091014/es/index.html). Acesso em: 03 jan. 2022.

NEVES, David Pereira. **Parasitologia humana**. 13ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

# Mapa Conceitual

*Urbanorum spp.*

# Mapa Mental URBANORUM



Relatos de cólicas na região abdominal e fezes diarreicas

## Exame Parasitológico de Fezes positivo

Maior emprego do Método de Lutz na rotina laboratorial

## DIAGNÓSTICO

- Divisão celular por endodiogenia
- Processo infeccioso do microrganismo no intestino grosso

Semelhança com protozoários amebóides

## TRANSMISSÃO

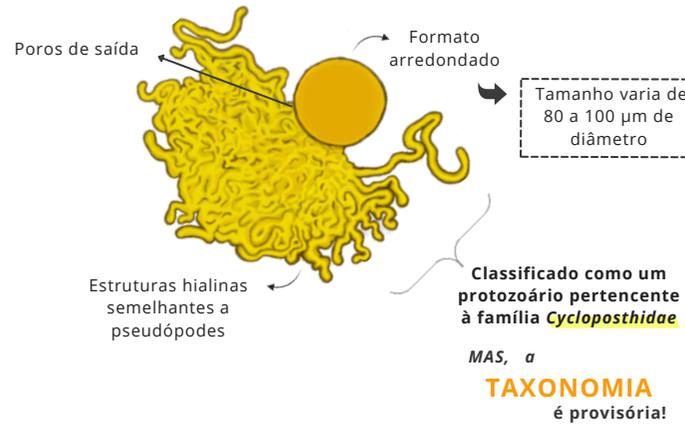
- Ciclo fecal-oral
- Ingestão de água e alimentos contaminados

## CICLO BIOLÓGICO

### REPRESENTAÇÃO

*Urbanorum spp.*  
em amostra fecal corada com Lugol

### MORFOLOGIA



## EPIDEMIOLOGIA

*Urbanorum spp.* foi descrito pelo professor **Francisco Tirado Santamaría**

Fatores socioeconômicos e climáticos parecidos

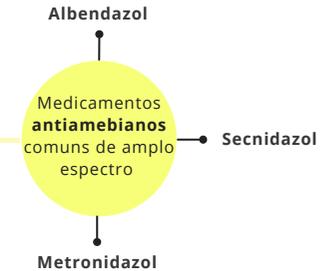
América Latina

Colômbia

Primeiros casos da parasitose documentados na cidade Barrancabermeja

Brasil  
1º relato na cidade de Buriiti, Maranhão

## TRATAMENTO



## PROFILAXIA

- Higienização das mãos e de alimentos de forma correta
- Educação em saúde
- Acesso e boa qualidade de saneamento básico

As infecções estão se elevando e não se encontram mais restritas a países específicos!

