

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

TATIANA DOS SANTOS CORRÊA

**MALÁRIA E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES: ASPECTOS
FISIOPATOLÓGICOS**

CRICIUMA, NOVEMBRO DE 2012

TATIANA DOS SANTOS CORRÊA

**MALÁRIA E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES: ASPECTOS
FISIOPATOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de farmacêutico no curso de farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientadora: Prof^a. MSc. Cleonice Maria Michelon

CRICIÚMA, NOVEMBRO DE 2012

TATIANA DOS SANTOS CORRÊA

**MALÁRIA E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES: ASPECTOS
FISIOPATOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de farmacêutico, no Curso de farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Criciúma, 30 de novembro de 2012.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Cleonice Maria Michelin- Mestre- (Unesc)- Orientadora

Prof^a. Tatiana Barichello- Doutora- (Unesc)

Prof^o. Paulo Roberto Barbosa- Mestre- (Unesc)

A Deus, pois sem Ele nem meu respirar seria possível;
Ao meu companheiro e parceiro de todas as horas Fabiano, pela paciência e por todas as
vezes que não deixou que eu desistisse;
Aos meus pais Antônio e Eperina, e meus irmãos Rodrigo, Lucas e Marco Antônio pela
perseverança e orações, e por sempre perdoarem minhas ausências;
A todos amigos, àqueles que adquiri nesta jornada: Carol, Cleide, Liege e Diego e
àqueles que fazem meus dias mais coloridos;
E a todos aqueles que fizeram com que este período se tornasse menos difícil e mais
alegre.

Agradeço a todos aqueles que acreditaram que
esse sonho se tornaria realidade.

Para ser grande, sê inteiro: nada
teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
no mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
brilha, porque alta vive.
(Fernando Pessoa)

SUMÁRIO

PARTE I: Artigo científico desenvolvido na disciplina de TCC II

PARTE II: Normas da revista Cadernos de Saúde Pública

PARTE III: Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso elaborado na disciplina de TCC I

PARTE I: ARTIGO CIENTÍFICO DESENVOLVIDO NA DISCIPLINA DE TCC

II

MALÁRIA E SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

MALARIA AND MAIN COMPLICATIONS: PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS

Tatiana dos Santos Corrêa¹ & Cleonice Maria Michelin²

¹ Acadêmica do curso de farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense- Trabalho de Conclusão de Curso- Rua José Pereira Maciel, 398, Centro, Passo de Torres, SC, Brasil. Telefone: (51) 98416826. Email: taticorrea8@hotmail.com

² Docente da Universidade do Extremo Sul Catarinense- Orientadora- Av. Universitária, 1105, Bloco S, Laboratório de Microbiologia Experimental, Bairro Universitário, Criciúma, SC, Brasil. Telefone: (48) 34312643. Email: cmi@unesc.net

Resumo

A malária é uma doença parasitária grave, que acomete um grande número de seres humanos, sendo um grave problema de saúde pública em países subdesenvolvidos. É transmitida através da picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles* infectado pelo parasito intracelular *Plasmodium sp.*

Vários fatores podem contribuir para o agravamento da malária, como por exemplo, fatores do parasita, do hospedeiro e condições sócio econômicas do paciente, podendo levar este a um quadro de malária severa e ao óbito. Neste contexto, o presente trabalho destina-se à revisão dos aspectos fisiopatológicos das principais alterações e complicações observadas no curso da doença, como a anemia, trombocitopenia e distúrbios de coagulação, malária cerebral, insuficiência renal aguda, icterícia, insuficiência respiratória e acidose metabólica.

Palavras- chave: Malária, fisiopatologia, complicações.

Abstract

Malaria is a serious parasitic disease that affects a large number of human beings, to be a serious public health problem in developing countries. It is transmitted through the bite of female *Anopheles* mosquitoes infected with *Plasmodium sp* intracellular parasite.

Several factors may contribute to the worsening of malaria, such as factors of the parasite, host and socio economic conditions of the patient, this may take a picture of severe malaria and death. In this context, this work aims to review the

pathophysiological changes and major complications observed in the course of the disease, such as anemia, thrombocytopenia and clotting disorders, cerebral malaria, acute renal failure, jaundice, respiratory failure and metabolic acidosis.

Key words: Malaria, pathophysiology, complications.

INTRODUÇÃO

A malária é uma das doenças parasitárias mais antigas do mundo. Por muitos anos, acreditava-se que ela era ocasionada pelo ar dos pântanos e brejos, então, o nome “mau ar”¹. Também é conhecida como impaludismo, febre palustre, maleita ou sezão. Além disso, é mundialmente um dos mais sérios problemas de saúde pública, manifestando-se como uma doença infecciosa, causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida ao homem pela fêmea de mosquitos do gênero *Anopheles*, produzindo febre², cefaléia, vômitos³.

A doença é apresentada como um problema global e devastador da saúde humana. É tipicamente uma parasitose de países subdesenvolvidos⁴. Está presente nas regiões tropicais e subtropicais do planeta atingindo um número de pessoas jamais conhecido na história⁵. Cerca de 50% da população mundial (3,3 bilhões de pessoas) vivem em áreas de risco de transmissão da malária. Do total de países das áreas endêmicas, 35 destes, (sendo 30 na África subsaariana e 5 na Ásia) são responsáveis por 98% das mortes pela doença no mundo. A malária é a 5ª causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo, ficando em desvantagem apenas para infecções respiratórias, HIV/AIDS, doenças diarreicas e tuberculose. Além disso, na África é a principal causa de morte relacionada a doenças infecciosas, depois de HIV/AIDS^{6,7}. Em torno de 24 milhões de casos de malária confirmados, foram relatados em 2010, nas 106 áreas endêmicas da doença e destes⁸, 324.902 mortes foram notificadas⁹.

No Brasil, a transmissão ocorre principalmente na Região da Bacia Amazônica¹⁰, constituída pelos Estados do Amazonas, Acre, Roraima, Amapá, Pará, Tocantins, Rondônia, partes do Mato Grosso e Maranhão¹¹, onde 10-15% da população está em risco¹². Somente esta região apresenta cerca de 50 % dos casos totais da América Latina^{11,13}. O quadro epidemiológico da malária no Brasil é muito preocupante nos dias atuais. Embora em declínio, o número absoluto de casos no ano de 2008 ainda foi superior a 300.000 pacientes em todo o país¹⁴.

Trata-se de uma infecção causada por um hematozoário intracelular do gênero *Plasmodium sp.* e é transmitida ao homem por vetores, os mosquitos do gênero *Anopheles*⁵. Para Couto (2009), essa transmissão também pode ocorrer de forma induzida, por transfusão de sangue, compartilhamento de agulhas e seringas infectadas com plasmódios³. As espécies que parasitam o homem são quatro: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*^{15, 16} e destas, o *P. vivax* é a espécie de maior distribuição geográfica nas zonas tropicais e subtropicais do mundo. O *P. falciparum*, comparado às outras espécies, ocasiona maior morbidade e mortalidade, possuindo uma

ampla distribuição mundial. No Brasil as espécies que causam a doença são predominantemente o *P. vivax* e o *P. falciparum* respectivamente, e eventualmente o *P. malariae* ¹.

Todas as cepas de *Plasmodium sp.* têm um ciclo de vida complexo, que começa quando um mosquito anofelino fêmea inocula esporozoítos no hospedeiro humano, no momento em que suga seu sangue ¹⁷. Em 2 horas, os esporozoítos migram para o fígado através da corrente sanguínea e invadem hepatócitos. Os esporozoítos amadurecem no fígado, onde dão origem a dezenas de milhares de merozoítos ao longo de um período de 6-16 dias. Estes merozoítos entram na corrente sanguínea e invadem eritrócitos onde se multiplicam e amadurecem no período de 48-72 horas ^{18, 19}. A ruptura do esquizonte e consequente liberação de parasitos na corrente sanguínea traduz-se clinicamente pelo início do paroxismo malárico, que se repetirá com o término do novo ciclo (em dois dias, quando a infecção for devida ao *P. falciparum* ou *P. vivax* e em três dias, quando devida ao *P. malariae*) ²⁰. O paroxismo malárico é caracterizado pela tríade de febre alta, calafrio e sudorese ²¹.

Diversos fatores como a espécie e quantidade de parasitas circulantes e o grau de imunidade do hospedeiro podem influenciar no quadro clínico da malária ²². As principais complicações desta patologia são: icterícia, hepatoesplenomegalia ²³, anemia, trombocitopenia, e síndrome da angústia respiratória, presente em todas as faixas etárias, além de outros quadros clínicos mais raros ¹¹.

Dependendo da espécie de *Plasmodium* a doença pode manifestar-se na forma não grave, evoluindo ou não para a forma grave e fatal. Nas infecções por *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, predominam as formas não graves da doença, caracterizadas por febre intermitente, intensa debilidade física, entre outros sintomas, podendo evoluir para a cronicidade e doença aguda fatal, se não diagnosticada e tratada rapidamente ²⁴. Quando não há o pronto diagnóstico em infecções provocadas por *P. falciparum*, e posterior tratamento, podem produzir quadros extremamente graves ⁵, sobretudo em crianças menores de cinco anos de idade e mulheres grávidas, sendo responsável pelo maior número de mortes por malária ²⁴. A anemia pode ser muito intensa, a função renal pode ser comprometida ou mesmo falir totalmente. A função respiratória pode apresentar sérias deficiências, além de quadros neurológicos, como a malária cerebral, podendo levar o paciente a confusão mental e coma. Pelo fato da doença provocar grandes distúrbios sistêmicos, a morte pode ser o desfecho em cerca de 1 a 2% dos casos detectados ⁵. Por tratar-se de uma infecção, com complicações tão severas, o objetivo deste estudo é revisar os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia

desta doença.

FISIOPATOLOGIA DA MALÁRIA

As manifestações clínicas da malária dependem de múltiplos fatores: do parasita, interações parasita-hospedeiro, do hospedeiro, inclusive de condições sócio-econômicas do paciente ^{25, 26}.

O *P. falciparum*, por possuir menor duração do seu ciclo tecidual, e maior produção de merozoítas durante as esquizogonias tecidual e eritrocitária e, devido a sua capacidade de infectar hemácias de qualquer estágio maturativo, tem a potencialidade de produzir hiperparasitemias, diretamente ligadas à gravidade da infecção. Além disso, o *P. falciparum* é a única espécie que altera a microcirculação, contribuindo para o surgimento da malária grave ²⁷.

Após a invasão das hemácias pelo protozoário, ocorrem, progressivamente, deformações na membrana celular, com alteração das propriedades de transporte, exposição de antígenos de superfície e inserção de proteínas derivadas do microrganismo. Os eritrócitos infectados pelo parasito, apresentam protruções eletrodensas em sua superfície, que facilita a aderência destes às células endoteliais de vênulas e capilares de diversos órgãos ²⁸, como cérebro, pulmões e rins, além da presença de adesinas do *Plasmodium* – como os *knobs* –, contribuindo para a maior gravidade da doença, através do fenômeno conhecido por citoaderência ^{29, 30}, que é o principal evento das complicações relacionadas a malária, sendo definida como a ligação mediada pelos receptores das hemácias infectadas pelo *P. falciparum* ao endotélio capilar, sendo um fenômeno biológico ativado pelo parasita e não pelo hospedeiro ²⁴.

Concomitantemente à citoaderência, existe também o processo de formação de rosetas, em que as células infectadas aderem a células não-infectadas, produzindo um efeito sinérgico dos dois fenômenos na patogênese da malária grave, com formação de agregados celulares que interferem na microcirculação ²⁷. E ainda, na malária grave, as hemácias infectadas e as não-infectadas enrijecem-se, causando um bloqueio adicional ao fluxo sanguíneo ³¹. A seguir, em detalhes, as principais complicações presentes na malária.

Anemia

A anemia relacionada a malária é causada por diversos mecanismos fisiopatológicos ainda pouco compreendidos. No entanto, é uma complicação comum em malária grave e não-grave, e é responsável por grande parte da carga de doenças,

com morbidade e mortalidade considerável, particularmente em crianças ³². Em áreas de transmissão holoendêmica, a anemia é a principal manifestação clínica da malária grave infantil ³³.

O alvo principal do *Plasmodium* na espécie humana são os eritrócitos. O *P. vivax* tem preferência pelos eritrócitos mais jovens, em especial os reticulócitos, ao passo que o *P. falciparum* possui apenas uma moderada predileção por estas células, e uma significativa capacidade de infectar hemácias mais velhas. Modelos matemáticos sugerem que a morte prematura de reticulócitos infectados devido à infecção pelo *P. vivax* deve ser suficiente para levar a extrema anemia durante um período de vários meses por redução no fornecimento de glóbulos vermelhos maduros ³⁴.

A anemia malárica é geralmente normocítica e normocrômica. No entanto, a anemia associada à malária também pode ser microcítica e hipocrômica devido às altas frequências de hemoglobinopatias e deficiência de ferro em países endêmicos. Na malária aguda não complicada devido a *P. falciparum*, o hematócrito pode ser normal durante as primeiras 24 horas após o início da febre, mas depois pode haver uma progressiva queda neste ²⁵.

Vários estudos demonstram que a anemia é multifatorial, sustentando-se um forte argumento de que a destruição de eritrócitos e eritropoiese ineficaz contribuem fundamentalmente na sua etiologia ²⁶.

Os processos fisiopatológicos que contribuem para a anemia envolvem:

Aumento da lise dos eritrócitos: na malária aguda as hemácias são destruídas diretamente pela infecção parasitária ²⁴. Entretanto, o grau da anemia não pode ser somente explicado por este processo. Sabe-se que os eritrócitos não-parasitados são removidos da circulação por fagocitose e lise mediada pelo sistema complemento, resultante da deposição de imunocomplexos ²⁶.

Produção reduzida de eritrócitos: na infecção por *P. falciparum*, geralmente os níveis de reticulócitos são inadequadamente baixos ²⁴, devido a supressão da resposta normal a eritropoietina (Epo). A(s) causa(s) da eritropoiese anormal nos casos de malária por *P. falciparum* é incerta. Alguns estudos mostram uma associação entre elevados níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , interferon gama (IFN- γ)) e anemia severa na malária ³⁵. As concentrações de TNF- α e IFN- γ estão relacionadas com a gravidade da doença, sendo que níveis elevados de TNF- α estão associados à supressão da eritropoiese. Essas citocinas contribuem para a redução da produção da eritropoietina e aumento da eritrofagocitose ²⁶. O TNF- α ocasiona a maior clivagem do fator de transcrição eritróide; o IFN- γ induz a produção pelos macrófagos

de ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF, o que inibe a diferenciação dos eritroblastos. Juntamente com a IL-6, que induz a expressão da hepcidina, que é a principal reguladora da homeostase sistêmica do ferro, acarretando a diminuição do ferro disponível para a eritropoiese ³⁶.

Aumento da captação esplênica: quaisquer que sejam os mecanismos que levam a alterações nos eritrócitos, o baço é o local mais importante para filtração, retenção e fagocitose de eritrócitos parasitados ou alterados por *P. falciparum* ³⁴. A diseritropoiese mediada pelas citocinas, parece aumentar a remoção dos eritrócitos parasitados e não-parasitados do baço, contribuindo para a patogênese da anemia severa da malária ²⁶. A atividade esplênica limita a densidade parasitária, reduzindo, desse modo, o risco de malária grave. No entanto, uma intensa captação de eritrócitos pelo baço, aumenta a probabilidade de de anemia grave ³⁴.

Trombocitopenia e outros distúrbios de coagulação

Além do seu papel na manutenção da homeostase, as plaquetas contribuem em vários processos relacionados à modulação da resposta imune, inflamação e angiogênese ³⁷. A trombocitopenia, caracteriza-se pela contagem de plaquetas <150.000/ μ L de sangue, sendo considerada grave quando atinge um número de plaquetas <50.000/ μ L ³⁸.

A infecção pelo *P. falciparum* parece estar associada com um estado procoagulante, caracterizado por trombocitopenia e ativação da cascata de coagulação e sistema fibrinolítico; contudo, a ocorrência de eventos hemorrágicos é incomum ²⁷. Trombocitopenia também é uma complicação freqüente em malária por *P. vivax* ¹¹. A causa desta, ainda é mal compreendida, mas a lise imunomediada, o seqüestro no baço e produção de plaquetas diminuída têm sido sustentada. Anormalidades na estrutura e na função das plaquetas têm sido descrito como consequência da malária, e em casos raros, plaquetas podem ser parasitadas ³⁹.

Malária Cerebral

Trata-se de uma manifestação clínica relativamente comum da malária grave e a principal causa de óbito, com uma letalidade de 10% a 50%. A malária cerebral ocorre com uma frequência variável, atingindo 0,01% a 16% dos pacientes ²⁷. É principalmente caracterizada por uma hiper parasitemia e excessiva produção de um tipo de citocinas pró-inflamatórias, seguida pelo aumento na expressão de moléculas de adesão, que contribui para o seqüestro de eritrócitos parasitados na microvasculatura cerebral ⁴⁰.

Os mecanismos de lesão neural em malária cerebral são pouco compreendidos⁴¹. Um problema fundamental na avaliação da patogênese da malária cerebral é a escassez de dados em humanos, pois os testes em tecido cerebral são invasivos, sendo coletados apenas em autópsia⁴².

As principais hipóteses para o acometimento dos pacientes à malária cerebral são duas, a teoria mecânica e a teoria da inflamação²⁷. Dentre os processos que ocorrem na teoria mecânica, podemos citar:

O seqüestro de hemácias, entupimento de vênulas e capilares, que comprometem o fluxo sanguíneo e provocam hipóxia⁴³. Não somente a função cerebral é prejudicada, como também os reflexos sensoriais, há presença de convulsões, encefalopatia difusa, por vezes localizada e hemiparesia⁴⁴;

A segunda teoria explica a malária cerebral a partir da intensa resposta imune caracterizada pela liberação de citocinas pró inflamatórias, aumentando a permeabilidade da barreira hemato-encefálica⁴¹, e causando hipertensão intracraniana, principalmente em crianças. Instala-se de forma progressiva, com manifestações que incluem cefaléia, alterações de comportamento, desorientação, convulsões e coma²⁷.

A insuficiência renal aguda

O *P. falciparum* é a espécie causadora da maior parte dos casos de insuficiência renal aguda (IRA)⁴⁵. Nesta infecção, as alterações tubulares são mais evidentes do que as glomerulares, podendo variar desde um pequeno acometimento até necrose tubular aguda e IRA, frequentemente oligúrica e hipercatabólica²⁷. O diagnóstico para IRA ocorre nas situações em que há oligúria (diurese inferior a 400ml/24 horas) e elevação sérica de creatinina e uréia⁴⁴.

A citoaderência e os eventos embólicos na microcirculação, juntamente com a diminuição da deformabilidade das hemácias reduzem o fluxo sanguíneo sistêmico e causam isquemia renal⁴⁵.

Icterícia

Problemas hepáticos na malária grave é um evento comum, manifestando-se, normalmente, por icterícia, hepatomegalia e discreta elevação do nível sérico das aminotransferases²⁷. Pode ser multifatorial, possuindo causas diretas (hepatite malárica, hemólise intravascular de eritrócitos parasitados e hepatite septicêmica), causas indiretas (hemólise microangiopática associada a coagulação intravascular disseminada, hemólise relacionada a G6PD, indução antimalárica por drogas) e causas

não relacionada (coexistindo hepatite viral aguda ou subjacente a hepatite crônica) ⁴⁶.

Insuficiência respiratória e acidose metabólica

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é uma manifestação frequente da malária grave e um indicador de mau prognóstico ⁴⁷. Apresenta-se com um quadro de taquipnéia, respiração profunda e ofegante, seguida de hipoxemia e insuficiência respiratória grave necessitando de aporte ventilatório. A insuficiência respiratória aguda geralmente ocorre alguns dias após a instalação da malária, mas pode surgir logo após ou até posterior ao tratamento antimalárico. O edema pulmonar pode evoluir para SARA, geralmente devido ao aumento da permeabilidade capilar pulmonar ⁴⁸.

A acidose metabólica está relacionada ao aumento do metabolismo anaeróbico da glicose, decorrente da hipóxia tecidual associada à anemia (diminuição da capacidade de carrear oxigênio), intensificação da atividade muscular durante as convulsões, aumento da demanda nutricional pelas hemácias parasitadas, febre e o aumento das citocinas, além da diminuição da depuração do lactado pelo fígado devido à redução do fluxo sanguíneo hepático ⁴⁹. Como mecanismo compensatório à acidose metabólica, em geral, pode se observar resposta respiratória de hiperventilação manifestada clinicamente pela respiração de Kussmaul, a fim de produzir alcalose respiratória ²⁷.

Neste contexto, concluímos que a malária é uma doença grave, associada a diversas complicações com danos em vários órgãos. Torna-se muito importante, portanto, a realização de estudos e investimentos, para que a fisiopatologia das principais complicações desta doença, sejam completamente elucidados. Assim sendo, novas terapias, bem como, medidas preventivas poderão obter maior sucesso.

REFERÊNCIAS

1. Silva JT. Perfil de citocinas em mulheres grávidas com malária por *Plasmodium vivax*, acompanhadas na fundação de medicina tropical do Amazonas. 2007. 79f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas)-Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2007.
2. Ministério da saúde do Brasil. Manual diagnóstico laboratorial da malária. Brasília, 2005.
3. Couto RA. Malária autóctone notificada no estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007. 2009. 49 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)- Programa de Pós Graduação em Vigilância em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
4. Nogueira FHA. Avaliação pontual da qualidade de antimaláricos no Sistema Único de Saúde - SUS . 2007. 169 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
5. Parise EV. Malária grave em Palmas, Estado do Tocantins: relato de caso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v.42, n.4, p. 463-468, jul-ago, 2009.
6. Leoratti FMS. Influência de variantes de receptores de reconhecimento padrão na suscetibilidade à malária. 2008. 176 f. Tese (doutorado)- Departamento de Fisiopatologia Experimental. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008.
7. Centers for disease control and prevention b. Impact of malaria: geography. Disponível em: <http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html > Acesso em: 16 março 2012.
8. World health organization a. Global health observatory: number of malaria confirmed cases. Disponível em: <<http://www.who.int/gho/malaria/epidemic/cases/en/>> Acesso em:15 junho 2012.
9. World health organization b. Global health observatory: number of malaria deaths. Disponível em: < <http://www.who.int/gho/malaria/epidemic/deaths/en/>> Acesso em: 15 junho 2012.
10. Carvalho BO, et al. Gestational malaria associated to *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* placental mixed-infection followed by foetal loss: a case report from an unstable transmission area in Brazil. Malar J. v. 10, n.178,

jun 2011.

11. Lacerda MVG, et al. Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. *Malar J.* v.11. 2012.
12. Cruz LN. Estudos de fisiologia comparativa de modelos de malária em roedor. 2010. 127 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2010.
13. Suárez-Mutis MC, et al. Pharmaceutical services for endemic situations in the Brazilian Amazon: organization of services and prescribing practices for *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* non-complicated malaria in high-risk municipalities. *Malar J.* v.10, n. 355, 2011.
14. Ministério da saúde do Brasil. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília, 2010.
15. Hinke TZ. Perfil nosológico da população ribeirinha do baixo rio Machado em Rondônia / Amazônia Ocidental- Brasil. 2009. 150 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Departamento de Parasitologia, São Paulo, 2009.
16. Gomes ACS. Estudo Bioclimatológico entre as condições do tempo e a malária, na Amazônia Legal. 2011. 83f. Dissertação (Mestrado em Meteorologia) – Instituto de Ciências Atmosféricas. Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2011.
17. Castro IR, Rodrigues MCG. Análisis proteómico de *Plasmodium*, el agente causal de la malaria. *Salud Publica Mex.* v.51, p.395-402. 2009.
18. Cabral AC. Vulnerabilidade à malária no município de Santa Isabel do rio Negro, Amazonas, Brasil. 2008. 167f. Tese (Mestrado em Medicina Tropical)- Pós Graduação em Medicina Tropical. Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2008.
19. World health organization c. Parasitic Diseases: malaria parasitology. Disponível em: <
http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_parasitic/en/index4.html:parasitology> Acesso em:05 junho 2012.
20. Kirchgatter K. Análises de sequências *var* de populações naturais de *Plasmodium falciparum* da Amazônia brasileira. 2001. 149 f. Tese (doutorado)- Instituto de Ciências Biomédicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Parasitologia. São Paulo, 2001.

21. Mora MS. Clínica de la malaria. Gac Méd Caracas. v. 105, n.1, p. 27-29, mar 1997.
22. Silva LG. Papel dos receptores do tipo Toll (TLRs) na imunopatogênese da malária associada à gravidez. 2011. 93 f. Dissertação (Mestrado em Biologia da Relação Patógeno Hospedeiro) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
23. Salamanca- Gómez F. Genes y malaria. Gac. Méd. Méx. v.141, n.5, p. 443-444, set- out, 2005.
24. Monteiro MFAD. Efeito de factores do hospedeiro e parasitários na susceptibilidade à malária e gravidade da doença: estudo de Alguns Polimorfismos Eritrocitários e das Espécies de *Plasmodium*. 2011. 268 f. Dissertação (Doutorado em medicina tropical) – Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2011.
25. Quintero JP, et al. Malaria-related anaemia: a Latin American perspective. Mem Inst Oswaldo Cruz. v.106. p.91-104. 2011.
26. Weatherall DJ, et al. 2002. Malaria and the Red Cell. Hematology. v. 1, p.35-57, fev 2002.
27. Gomes AP, et al. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. Rev Bras Ter Intensiva. v.23. p. 358-369, ago 2011.
28. Finney CA, et al. Divergent roles of IRAK4-mediated innate immune responses in two experimental models of severe malaria. Am J Trop Med. v.83. p.69-74. 2010.
29. Francischetti IM, Seydel KB, Monteiro RQ. Blood coagulation, inflammation and malaria. Microcirculation. v.15. p.81-107, fev 2008.
30. Kirchgatter K, Portillo HAD. Clinical and molecular aspects of severe malaria. An Acad Bras Cienc. v. 77. p. 455-475, mar 2005.
31. Dondorp AM, et al. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. J Infect Dis. v. 197. p. 79-84, out 2008.
32. Caicedo O, et al. Comparative hematologic analysis of uncomplicated malaria in uniquely different regions of unstable transmission in Brazil and Colombia. Am J Trop Med. v.80. p.146-151. 2009.
33. Perkins DJ, et al. Severe malarial anemia: innate immunity and pathogenesis. Int J. Biol Sci. v.7. 2011.
34. Douglas NM, et al. The anaemia of *Plasmodium vivax* malaria. Malar J. v.11, fev 2012.

35. Casals-Pascual C, et al. Suppression of erythropoiesis in malarial anemia is associated with hemozoin in vitro and in vivo. *Blood*. v. 108, n. 8, p. 2569-2577, jun 2006.
36. Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. p.87-93, set, 2009.
37. Smyth SS, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. v. 7, n.11, p.1759-1766, nov 2009.
38. Lacerda MVG. Manifestações clínicas e patogênese da plaquetopenia na malária. 2007. 439f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical)- Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Universidade de Brasília, Brasília, 2007.
39. Ansari HKKS, et al. Thrombocytopenia in plasmodium falciparum malaria. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. v. 21, n.2, p. 145- 147, 2009.
40. Mimche PN, Taramelli D, Vivas L. The plant-based immunomodulator curcumin as a potential candidate for the development of an adjunctive therapy for cerebral malaria. *Malar J*. v.10, mar 2011.
41. Mohanty S, et al. Adjuvant therapy in cerebral malaria. *Indian J Med Res*, v.124, p.245-260, set 2006.
42. Idro R, et al. Cerebral malaria; mechanisms of brain injury and strategies for improved neuro-cognitive outcome. *Pediatr Res*. v.68, n.4, p. 267-274, out 2010.
43. Macpherson GG, et al. Human cerebral malaria: a quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *Am J Pathol*. v. 119, p. 385-401, jun 1985
44. World health organization a. Management of severe malaria - A Practical Handbook. 2ed. Geneva: 2000.
45. Barsoum RS. Malaria acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. v.11, n.11, p. 2147-2154, 2000.
46. Anand CA, Puri P. Jaundice in malaria. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. v. 20, p. 1322–1332, jul 2005.
47. World health organization b. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. v. 94, p. 5-106, jun 2000.
48. Trampuz A, et al. Clinical review: Severe malaria. *Critical Care*. v. 7, n. 4, p.315-323, abr 2003.
49. Agbenyega T, et al. Glucose and lactate kinetics in children with severe malaria. *J Clin Endocrinol Metab*. v. 85, n.4, p. 1569-1576, dez 1999.

**PARTE II: NORMAS DE ENVIO DE ARTIGOS DA REVISTA CADERNOS DE
SAÚDE PÚBLICA**

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a Cadernos de Saúde Pública.

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1 Revisão - revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à saúde pública (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações);

1.2 Artigos - resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3 Notas - nota prévia, relatando resultados parciais ou preliminares de pesquisa (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.4 Resenhas - resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);

1.5 Cartas - crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.200 palavras e 1 ilustração);

1.6 Debate - artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelo Editor, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.7 Fórum - seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total). Os interessados em submeter trabalhos para essa seção devem consultar o Conselho Editorial.

2. Normas para envio de artigos

2.1 CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 Serão aceitas contribuições em português, espanhol ou inglês.

2.3 Notas de rodapé e anexos não serão aceitos.

2.4 A contagem de palavras inclui o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1 Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 Essa exigência está de acordo com a recomendação da BIREME/OPAS/OMS sobre o Registro de Ensaio Clínico a serem publicados a partir de orientações da Organização Mundial da Saúde - OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) e do Workshop ICTPR.

3.3 As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- a) [Australian New Zealand Clinical Trials Registry \(ANZCTR\)](#)
- b) [ClinicalTrials.gov](#)
- c) [International Standard Randomised Controlled Trial Number \(ISRCTN\)](#)
- d) [Nederlands Trial Register \(NTR\)](#)
- e) [UMIN Clinical Trials Registry \(UMIN-CTR\)](#)
- f) [WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#)

4. Fontes de financiamento

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [International Committee of Medical Journal Editors](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo mas que não preencheram os critérios para serem co-autores.

8. Referências

8.1 As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>).

8.2 Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote[®]), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1 Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1 A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000), da World Medical Association.

10.2 Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Metodologia do artigo).

10.4 Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

11. Processo de submissão *online*

11.1 Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/>. Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.2 Inicialmente o autor deve entrar no sistema [SAGAS](#). Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

11.3 Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. Envio do artigo

12.1 A submissão *online* é feita na área restrita do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS). O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o *link* "Submeta um novo artigo".

12.2 A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP.

O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título corrido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo, *abstract* e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 O título completo (no idioma original e em inglês) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 O título corrido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), disponível: <http://decs.bvs.br/>.

12.7 *Resumo*. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha ou Cartas, todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo na língua principal e em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou em espanhol, além do abstract em inglês. O resumo pode ter no máximo 1100 caracteres com espaço.

12.8 *Agradecimentos*. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumo e abstract; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 *Ilustrações*. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse o limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

12.17 Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 *Tabelas.* As tabelas podem ter 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.19 *Figuras.* Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura.

12.23 Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.25 Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 *Formato vetorial.* O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 *Finalização da submissão.* Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 *Confirmação da submissão.* Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

13.1 O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

14. Envio de novas versões do artigo

14.1 Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".

15. Prova de prelo

15.1 Após a aprovação do artigo, a prova de prelo será enviada para o autor de correspondência por e-mail. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader[®]. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 A prova de prelo revisada e as declarações devidamente assinadas deverão ser encaminhadas para a secretaria editorial de CSP por e-mail (cadernos@ensp.fiocruz.br) ou por fax +55(21)2598-2514 dentro do prazo de 72 horas após seu recebimento pelo autor de correspondência.

**PARTE III: PROJETO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
ELABORADO NA DISCIPLINA DE TCC I**

1. INTRODUÇÃO

A malária é uma das doenças parasitárias mais antigas do mundo. Por muitos anos, acreditava-se que ela era ocasionada pelo ar dos pântanos e brejos, então, o nome “mau ar”(SILVA, 2007). A doença também é conhecida como impaludismo, febre palustre, maleita ou sezão. Além disso, é mundialmente um dos mais sérios problemas de saúde pública, manifestando-se como uma doença infecciosa, causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida ao homem pela fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*, produzindo febre (BRASIL, 2005), cefaléia, vômitos (COUTO, 2009).

A doença é apresentada como um problema global e devastador da saúde humana. É tipicamente uma parasitose de países subdesenvolvidos (NOGUEIRA, 2007). Está presente nas regiões tropicais e subtropicais do planeta atingindo um número de pessoas jamais conhecido na história (PARISE, 2009). Cerca de 50% da população mundial (3,3 bilhões de pessoas) vivem em áreas de risco de transmissão da malária. Do total de países das áreas endêmicas, 35 destes, (sendo 30 na África subsaariana e 5 na Ásia) são responsáveis por 98% das mortes pela doença no mundo. A malária é a 5ª causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo, ficando em desvantagem apenas para infecções respiratórias, HIV/AIDS, doenças diarreicas e tuberculose. Além disso, na África é a principal causa de morte relacionada a doenças infecciosas, depois de HIV/AIDS (LEORATTI, 2008; CDC, 2012b).

Em torno de 24 milhões de casos de malária confirmados, foram relatados em 2010, nas 106 áreas endêmicas da doença e destes (WHO, 2012b), 324.902 mortes foram notificadas (WHO, 2012c). No Brasil, a transmissão ocorre principalmente na Região da Bacia Amazônica (CARVALHO et al., 2011), constituída pelos Estados do Amazonas, Acre, Roraima, Amapá, Pará, Tocantins, Rondônia, partes do Mato Grosso e Maranhão, (LACERDA et al., 2012) onde 10-15% da população está em risco (CRUZ, 2010). Somente esta região apresenta cerca de 50 % dos casos totais da América Latina (SUAREZ-MUTIS et al., 2011; LACERDA et al., 2012). O quadro epidemiológico da malária no Brasil é muito preocupante nos dias atuais. Embora em declínio, o número absoluto de casos no ano de 2008 ainda foi superior a 300.000 pacientes em todo o país. Desses, 99,9% foram transmitidos nesta região, sendo o *P. vivax* a espécie causadora de quase 90% dos casos. No entanto, a transmissão do *P. falciparum*, que sabidamente é responsável pela forma grave e letal da doença, tem apresentado redução importante nos últimos anos (BRASIL, 2010).

A região extra-amazônica não é considerada como região endêmica para a malária, porém muitos estados relatam casos autóctones e importados da doença

(COUTO, 2009). Diversos fatores como a espécie e quantidade de parasitas circulantes e o grau de imunidade do hospedeiro podem influenciar no quadro clínico da malária (SILVA, 2011). As principais complicações desta patologia são: icterícia, hepatoesplenomegalia (SALAMANCA-GOMÉZ, 2005), anemia, trombocitopenia, e síndrome da angústia respiratória, presente em todas as faixas etárias, além de outros quadros clínicos mais raros (LACERDA et al., 2012).

Em infecções provocadas por *P. falciparum*, quando não diagnosticadas precocemente e tratadas adequadamente, podem produzir quadros extremamente graves. A anemia pode ser muito intensa, a função renal pode ser comprometida ou mesmo falir totalmente. A função respiratória pode apresentar sérias deficiências, além de quadros neurológicos, como a malária cerebral, podendo levar o paciente a confusão mental e coma. Pelo fato da doença provocar grandes distúrbios sistêmicos, a morte pode ser o desfecho em cerca de 1 a 2% dos casos detectados (PARISE, 2009).

1.1 O PARASITO

A malária é uma infecção causada por um hematozoário intracelular do gênero *Plasmodium sp.* e é transmitida ao homem por vetores, os mosquitos do gênero *Anopheles* (PARISE, 2009). Para Couto (2009), essa transmissão também pode ocorrer de forma induzida, por transfusão de sangue, compartilhamento de agulhas e seringas infectadas com plasmódios.

As espécies que parasitam o homem são quatro: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale* (HINKE, 2009; GOMES, 2011) e destas, o *P. vivax* é a espécie de maior distribuição geográfica nas zonas tropicais e subtropicais do mundo. O *P. falciparum*, comparado às outras espécies, ocasiona maior morbidade e mortalidade, possuindo uma ampla distribuição mundial. No Brasil as espécies que causam a doença são predominantemente o *P. vivax* e o *P. falciparum* respectivamente, e eventualmente o *P. malarie* (BRASIL, 2006 apud SILVA, 2007).

1.2 CICLO BIOLÓGICO

Todas as cepas de *Plasmodium sp.* têm um ciclo de vida complexo, que começa quando um mosquito anofelino fêmea inocula esporozoítos no hospedeiro humano, no momento em que suga seu sangue (CASTRO; RODRIGUES, 2009). Em 2

horas, os esporozoítos migram para o fígado através da corrente sanguínea e invadem hepatócitos. Os esporozoítos amadurecem no fígado, onde dão origem a dezenas de milhares de merozoítos ao longo de um período de 6-16 dias. Estes merozoítos entram na corrente sanguínea e invadem eritrócitos onde se multiplicam e amadurecem no período de 48-72 horas (CABRAL, 2008; WHO, 2012a).

A ruptura e consequente liberação de parasitos na corrente sanguínea traduz clinicamente pelo início do paroxismo malárico, que se repetirá com o término do novo ciclo (em dois dias, quando a infecção for devida ao *P. falciparum* ou *P. vivax* e em três dias, quando devida ao *P. malariae*). Inicialmente, no ciclo sanguíneo, o parasito sofre uma série de transformações morfológicas, sem divisão celular, até chegar a fase de esquizonte, quando se divide e forma novos merozoítos que serão lançados na corrente sanguínea (KIRCHGATTER, 2001), após a ruptura do eritrócito. Assim sendo, no exame microscópico do sangue, pode-se observar variada morfologia do parasito: trofozoítos jovens (anéis), trofozoítos maduros, formas irregulares, esquizontes jovens e maduros (BRASIL, 2005).

Quanto ao ciclo no inseto, durante o repasto sanguíneo, a fêmea do anofelino ingere as formas sanguíneas do parasito, mas somente os gametócitos macho (macrogametócitos) e os gametócitos fêmea (microgametócitos), serão capazes de evoluir no inseto, dando origem ao ciclo sexuado ou esporogônio (GOMES, 2009). Quando chegam ao estômago do mosquito, os microgametas penetram nas macrogametas e geram zigotos. Os zigotos, por sua vez tornam-se móveis e alongados (oocinetos), e então invadem a parede do intestino médio do mosquito, onde diferenciam-se em oocistos. Os oocistos, crescem, rompem-se, e liberam esporozoítos, e estes fazem seu caminho para as glândulas salivares do mosquito. A inoculação dos esporozoítos em um novo hospedeiro humano perpetua o ciclo de vida da malária (CDC, 2012a).

1.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A associação de critérios clínicos e epidemiológicos é muito importante para a suspeita da doença, ou seja, a presença de sintomatologia geral no paciente e sua procedência de área sabidamente malarígena obrigatoriamente indica a solicitação do exame laboratorial confirmatório da infecção (BRASIL, 2005).

O diagnóstico da malária tem como teste de referência a gota espessa (LIMA, 2011), consistindo na identificação dos parasitos no sangue periférico, por meio

de microscopia óptica (HINKE, 2009), porém é consenso que é preciso adotar alternativas em situações específicas, com técnicas mais sensíveis e que possam ser aplicadas no processamento de grande número de amostras, como estudos clínicos, epidemiológicos ou triagem de doadores em bancos de sangue (LIMA, 2011).

Existem tecnologias disponíveis alternativas à microscopia. Podendo-se citar a detecção de antígenos do parasito utilizando anticorpos monoclonais ou policlonais (SUÁREZ-MUTIS, 2007), microscopia de fluorescência, citometria de fluxo, análise automatizada de hemácias, concentração de hemácias por centrifugação (quantitative buffy coat), coloração com laranja de acridina, detecção de anticorpos por sorologia (LECCA, 2009; LIMA, 2011). A utilização de técnicas de biologia molecular como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), representa potencialmente um método sensível para a detecção de uma seqüência particular de DNA em uma amostra, já que teoricamente, somente uma cópia da seqüência alvo necessita estar presente na amostra para a amplificação ter êxito (HINKE, 2009; FERNANDES, 2009).

1.4 TRATAMENTO

O tratamento adequado e oportuno da malária é hoje o principal alicerce para o controle da doença. (BRASIL, 2001), contribuindo para a recuperação completa do paciente e evitando o aparecimento de resistência parasitária aos anti-maláricos (PEREIRA, ISHIKAWA, FONTES, 2011). Contudo, a demora e a pouca precisão diagnóstica, o emprego de terapêutica inadequada e o uso indiscriminado de antimaláricos, contribuem para a alta incidência dos casos de cepas resistentes (FREITAS et al., 2007; PENNA-COUTINHO et al., 2011).

Antes do surgimento da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, esta droga era utilizada para as quatro espécies de plasmódios que parasitam o homem. Porém, além da cloroquina, o *P. falciparum* apresenta resistência a diversos outros antimaláricos, tornando o seu tratamento um dilema para o médico e um desafio para as autoridades de saúde responsáveis pelo controle da malária (BRASIL, 2001). Desta forma, intensivas investigações no sentido de encontrar um método eficaz para tratar com sucesso infecções agudas de malária estão em andamento (MOHANTY, 2006).

As características do tratamento para malária merecem destaque. O esquema terapêutico apresenta grande complexidade – diferentes medicamentos em diferentes regimes terapêuticos e duração variável (FREITAS et al., 2007). Os medicamentos mais utilizados no programa nacional de malária são: fosfato de

cloroquina, cloridrato de mefloquina, sulfato de quinino e fosfato de primaquina, todos na forma farmacêutica de comprimidos (NOGUEIRA, 2007).

1. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a doença infecciosa ocasionada pelo hematozoário *Plasmodium sp.*, com o intuito de contribuir para um melhor entendimento os mecanismos fisiopatológicos, métodos diagnósticos e tratamento desta doença negligenciada no Brasil e no mundo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Revisar a incidência mundial e do Brasil da malária;

Compreender melhor a fisiopatologia da doença e identificar as suas possíveis sequelas;

Explorar e descrever o ciclo biológico do parasito e as formas de contágio da doença;

Verificar os novos métodos diagnósticos;

Descrever os diferentes esquemas terapêuticos para o tratamento da malária.

3. METODOLOGIA DA PESQUISA

Para atingir os objetivos propostos o recurso metodológico empregado foi o levantamento bibliográfico através de bases de dados, portais de revistas e artigos científicos nacionais e internacionais, bem como uma busca nos livros base da microbiologia.

A primeira etapa consistiu na procura dos descritores no site *Science Direct* (www.sciencedirect.com), *PUBMED* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), *Scielo* (www.scielo.org). Depois foram estabelecidos dois critérios para refinar os resultados: a abrangência temporal dos estudos: definida entre os anos de 2000 a 2012, e o idioma: textos em português, inglês e espanhol.

Os descritores utilizados foram: Malaria AND epidemiology; malária e epidemiologia; cycle AND malaria; malária e ciclo biológico; malaria in children AND complications; malária em crianças e complicações; treatment AND malaria; tratamento da malária; impact of malaria; impacto da malária; malaria AND Brazil; malária e Brasil.

5. ORÇAMENTO:

Despesas de custeio			
Discriminação	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
Impressão e Encadernação			
Impressão (folha)	100	0,10	10,00
Encadernação comum (unidade)	4	3,50	14,00
TOTAL			24,00

As despesas de custeio ficarão por conta do acadêmico.

REFERÊNCIAS

- BRASIL, M.S. **Manual de terapêutica da malária**. 6.ed. Brasília, 2001. BRASIL, M.S. **Manual diagnóstico laboratorial da malária**. Brasília, 2005. BRASIL, M.S. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília, 2010.
- CABRAL, A.C. **Vulnerabilidade à malária no município de Santa Isabel do rio Negro, Amazonas, Brasil**. 2008. 167f. Tese (Mestrado em Medicina Tropical)- Pós Graduação em Medicina Tropical. Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2008.
- CARVALHO, B.O. et al. Gestational malaria associated to *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* placental mixed-infection followed by foetal loss: a case report from an unstable transmission area in Brazil. **Malar J.** v. 10, n.178, jun 2011.
- CASTRO, I.R.; RODRIGUES, M.C.G. Análisis proteómico de *Plasmodium*, el agente causal de la malaria. **Salud Publica Mex.** v.51, p.395-402. 2009.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)a. **Malaria: biology**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>>. Acesso em: 16 março 2012.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)b. **Impact of malaria: geography**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html> Acesso em: 16 março 2012.
- COUTO, R.A. **Malária autóctone notificada no estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007**. 2009. 49 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)- Programa de Pós Graduação em Vigilância em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
- CRUZ, L.N. **Estudos de fisiologia comparativa de modelos de malária em roedor**. 2010. 127 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2010.
- FERNANDES, M.R.O. **Análise de custo-efetividade de teste rápido para o diagnóstico de casos novos de malária em doze municípios endêmicos do Estado do Pará**. 2009. 216 f. Tese (Doutorado)- Pós Graduação em Saúde Pública .Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
- FREITAS, L.F. et al. Malária não complicada por *Plasmodium vivax* e *P. falciparum* no Brasil: evidências sobre fármacos isolados e associações medicamentosas empregados em esquemas terapêuticos recomendados pelo protocolo terapêutico oficial. **Cad. Saúde Pública**, v.23, n.10, p. 2285-2294, out, 2007.

- GOMES, A.C.S. **Estudo Bioclimatológico entre as condições do tempo e a malária, na Amazônia Legal**. 2011. 83f. Dissertação (Mestrado em Meteorologia) – Instituto de Ciências Atmosféricas. Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2011.
- HINKE, T. Z. **Perfil nosológico da população ribeirinha do baixo rio Machado em Rondônia / Amazônia Ocidental- Brasil**. 2009. 150 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Departamento de Parasitologia, São Paulo, 2009.
- KIRCHGATTER, K. **Análises de sequências *var* de populações naturais de *Plasmodium falciparum* da Amazônia brasileira**. 2001. 149 f. Tese (doutorado)- Instituto de Ciências Biomédicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Parasitologia. São Paulo, 2001.
- LACERDA, M.V.G. et al. Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. **Malar J**. v.11. 2012.
- LECCA, R.C.R. **Infecção assintomática subpatente por *Plasmodium falciparum* no município do careiro, área endêmica da amazônia brasileira**. 2009. 112f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical)- Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Universidade de Brasília. Brasília, 2009.
- LEORATTI, F. M. S. **Influência de variantes de receptores de reconhecimento padrão na suscetibilidade à malária**. 2008. 176 f. Tese (doutorado)- Departamento de Fisiopatologia Experimental. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008.
- LIMA, G.F.M.C. **Análise comparativa da PCR em tempo real, *nested* PCR e teste imunocromatográfico em amostras de sangue processadas em pool, como plataforma de diagnóstico molecular e sorológico de malária em larga escala**. 2011. 144 f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.
- MOHANTY, S. et al. Adjuvant therapy in cerebral malaria. **Indian J Med Res**, v.124, p.245-260, set 2006.
- NOGUEIRA, F.H.A. **Avaliação pontual da qualidade de antimaláricos no Sistema Único de Saúde - SUS** . 2007. 169 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
- PARISE, E.V. Malária grave em Palmas, Estado do Tocantins: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.42, n.4, p. 463-468, jul-ago, 2009.

PENNA-COUTINHO, J. et al. Antimalarial activity of potential inhibitors of *Plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase enzyme selected by docking studies. **PLoS ONE**. v. 6, n.7, jul 2011.

PEREIRA, E.A.; ISHIKAWA, A.Y.E.; FONTES, C.J.F. Adherence to *Plasmodium vivax* malaria treatment in the Brazilian Amazon Region. **Malar J**. v.10, n.355. 2011.

SALAMANCA- GOMÉZ, F. Genes y malaria. **Gac. Méd. Méx.** v.141, n.5, p. 443-444, set-out, 2005.

SILVA, J.T. **Perfil de citocinas em mulheres grávidas com malária por *Plasmodium vivax*, acompanhadas na fundação de medicina tropical do Amazonas.** 2007. 79f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas)-Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2007.

SILVA, L. G. **Papel dos receptores do tipo Toll (TLRs) na imunopatogênese da malária associada à gravidez.** 2011. 93 f. Dissertação (Mestrado em Biologia da Relação Patógeno Hospedeiro) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SUÁREZ-MUTIS, M.C. **Epidemiologia da malária em comunidades do rio Padauri, médio rio Negro, uma área de extrativismo vegetal da piaçaba no Estado do Amazonas, Brasil.** 2007. 191 f. Tese (doutorado)- Pós Graduação em Medicina Tropical. Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2007.

SUÁREZ-MUTIS, M.C. et al. Pharmaceutical services for endemic situations in the Brazilian Amazon: organization of services and prescribing practices for *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* non-complicated malaria in high-risk municipalities. **Malar J**. v.10, n. 355, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)a. **Parasitic Diseases:** malaria parasitology.

Disponível em: <
http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_parasitic/en/index4.html#parasitology>
Acesso em:05 junho 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)b. **Global health observatory:** number of malaria confirmed cases. Disponível em:

<<http://www.who.int/gho/malaria/epidemic/cases/en/>> Acesso em:15 junho 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)c. **Global health observatory:** number of malaria deaths. Disponível em: < <http://www.who.int/gho/malaria/epidemic/deaths/en/>>

Acesso em:15 junho 2012.

