

## Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária

### Parasitological and immunological aspects of malaria

*Leide Daiana Miotto<sup>1</sup>, Ligia Carla Faccin Galhardi<sup>2</sup>, Marla Karine Amarante<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina

<sup>2</sup>Instituto de Ensino Superior de Londrina - INESUL

#### Endereço para Correspondência

Marla Karine Amarante

Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina

Rodovia Celso Garcia Cid, Pr 445, Km 380 - CEP 86055-900, Londrina – PR, Brasil

Email: marla\_karine@yahoo.com.br

#### Resumo

A malária é a endemia parasitária mais importante do mundo. Estima-se que a doença afeta cerca de 300 a 500 milhões de pessoas nas áreas subtropicais e tropicais do planeta, incluindo a Amazônia Brasileira. Os parasitos causadores da malária pertencem ao filo Apicomplexa, família Plasmodiidae e ao gênero *Plasmodium*. Apenas quatro espécies parasitam o homem: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. A transmissão natural da malária ao homem se dá quando fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*, inoculam as formas infectantes durante o repasto sanguíneo. As fontes de infecção humana para os mosquitos são pessoas doentes que apresentam formas sexuadas do parasito. A malária é uma doença parasitária sistêmica que provoca ruptura de hemácias e alterações na maioria dos órgãos. A partir do conhecimento do ciclo de vida do parasito, diferentes estratégias de ataque à doença têm sido propostas, visando à interrupção de sua transmissão. Os mecanismos imunes envolvidos na proteção contra a malária podem ser divididos em resistência inata e imunidade adquirida. A busca de vacinas eficazes contra a malária tem sido realizada em várias direções, incluindo estudos com as muitas formas evolutivas do parasito. O controle da malária consiste na análise de estudos epidemiológicos, parasitológicos e imunológicos. Após esses estudos, podem ser utilizadas medidas de controle como o tratamento medicamentoso dos pacientes, o uso de inseticidas e a educação sanitária e ambiental junto à população. Portanto, o objetivo desta revisão é apresentar os aspectos parasitológicos e imunológicos da malária, bem como levantar as medidas que minimizem seus impactos na saúde pública.

**Palavras-chave:** malária; parasitas; infecção; imunidade; controle.

#### Abstract

Malaria is the most important parasitic endemic of the world. It is considered that disease affects 300 to 500 million of people in subtropical and tropical areas of the planet, including Amazonian Brazilian. The parasites that cause malaria belong to the phylum Apicomplexa, family Plasmodiidae and gender *Plasmodium*. Only four species sponge the man: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. The natural transmission of the malaria in the man happen when mosquitos females of the gender *Anopheles*, inoculate infectantes forms during the sanguine absorption. The

sources of human infection for the mosquitos are sick people that present forms sexuadas of the parasite. The malaria is the parasitic disease systemic that provokes red blood cells rupture and alterations in most of organs. Starting from the knowledge of the cycle of life of the parasite, different attacks strategies against the disease have been proposed, seeking the interruption of your transmission. The immune machanisms involved in the protection against the malaria could be divided in innate resistance and acquired immunity. The search of effective vaccines against the malaria has been accommplished in several directions, including studies with the a lot of evolutionary forms of the parasite. The control of the malaria consists of the analysis of epidemic studies parasitologys and immunolgys. After those studies, control measures can be used as the patients treatment with medicines, the use of insecticidas and the sanitary and environmental education of the population. Therefore, the objective of this review is to present the aspects parasitological and immunological of the malaria, as well as to lift the measures that minimize your impacts in the public health.

**Keywords:** malaria; parasites; infection; immunity; control

## 1. A doença

A malária, também conhecida por paludismo, impaludismo, ou em suas formas específicas como febre terçã benigna, maligna e febre quartã, recebe no Brasil outros nomes populares, como maleita, sezão, tremedeira ou simplesmente febre<sup>(1)</sup>.

Desde a antiguidade, a malária foi um dos principais flagelos da humanidade<sup>(2)</sup>. Foi citada pela primeira vez na era pré-Cristã, por Hipócrates, que descreveu suas características de ocorrência sazonal e de febre com padrão paroxístico e intermitente<sup>(3)</sup>.

É possível que a malária seja muito mais antiga que a humanidade, devido os parasitas serem encontrados em répteis, aves e mamíferos do período Permiano e Triássico quando já existiam insetos hematófagos<sup>(1)</sup>. Apenas no início do século XIX, entretanto, que o termo malária foi usado<sup>(3)</sup>.

A malária é uma doença infecto-parasitária, que acomete um quarto da população mundial, responsável pela morte de cerca de um milhão e meio a três milhões de pessoas a cada ano, fato esse que faz com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) considere a malária como o maior problema de saúde pública, particularmente nos países do Terceiro Mundo, entre eles o Brasil<sup>(4)</sup>.

Mundialmente conhecida, a malária, como um grave problema de saúde pública, incidindo em mais de 40% da população de mais de 100 países e territórios. Sua estimativa é de 300 a 500 milhões de novos casos e 1 milhão de mortes/ano<sup>(5)</sup>. Distribui-se pela África, Ásia e Américas e permanece como a mais prevalente doença endêmica no mundo, constituindo-se assim como um dos principais obstáculos ao desenvolvimento das comunidades e países<sup>(6)</sup>. Possui característica focal de transmissão na Região Amazônica, provavelmente, relacionada com a exploração das riquezas minerais em garimpos abertos com a ocupação de terras para a formação de pólos agrícolas e novos assentamentos, em áreas antes cobertas pela floresta amazônica<sup>(4)</sup>. Aproximadamente 99% dos casos se concentram na região amazônica, área endêmica do país para a malária, composta pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, parte do Maranhão, Mato

Grosso e Tocantins. O estado do Tocantins, atualmente é considerado área não-endêmica, mas com risco de transmissão de malária<sup>(5)</sup>.

Apesar da alta prevalência, de certa forma a malária é estável na Amazônia, apresentando variações regionais, mas com sua prevalência baixa nas capitais e altíssimas nas zonas de colonização recente<sup>(2)</sup>. Além das características climáticas e ecológicas da Amazônia Brasileira que são favoráveis à transmissão da doença<sup>(7)</sup>, notou-se também o processo desorganizado de ocupação da região a partir da década de 70; o aparecimento e a disseminação de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina e outras drogas, sendo assim, fatores associados ao progressivo aumento do número de casos de malária e a evidente expansão territorial da doença na Amazônia<sup>(4)</sup>.

Esta parasitose é causada por protozoários que se multiplicam nos eritrócitos do homem<sup>(2)</sup>. Os parasitas instalam-se nos eritrócitos, provocando hemólise e utilizando-se de ferro-heme para sua nutrição<sup>(8)</sup>. Os agentes etiológicos são protozoários intraeritrocíticos obrigatórios do gênero *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* e *P. ovale*). No Brasil, as espécies que causam a malária são o *P. vivax*, o *P. falciparum* e, eventualmente, *P. malariae*. A transmissão pode ser feita através da picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, principalmente o *A. darlingi*<sup>(5)</sup>, ou por transfusão sanguínea ou transmissão congênita. A doença se manifesta por episódios de calafrios seguidos de febre alta que duram de 3 a 4 horas, acompanhados de mal-estar, náuseas, cefaléias e dores articulares. Depois de um ou dois dias o quadro volta a se repetir por semanas até que o paciente, não tratado, cure espontaneamente ou chegue a óbito devido a complicações renais, pulmonares e coma cerebral<sup>(2)</sup>. A espécie mais virulenta de malária é o *P. falciparum*, responsável por formas graves da doença, podendo levar o hospedeiro a óbito. Manifesta-se principalmente sob três formas: malária cerebral em crianças, anemia grave em crianças e adultos jovens, e malária da gestante<sup>(9)</sup>. A gravidade e as manifestações clínicas da malária dependem da espécie infectante, do grau de parasitemia, dos efeitos metabólicos do parasita e das citocinas liberadas<sup>(10)</sup>.

Os fatores condicionantes para a transmissão da doença estão relacionados à população suscetível, ao agente etiológico, ao vetor e as condições ecológicas, econômicas, sociais e culturais<sup>(11)</sup>. Esta é uma doença que não se transmite com igual intensidade e rapidez em todas as áreas malarígenas (4). A reinfecção é constante para vários pacientes que permanecem nas áreas endêmicas<sup>(11)</sup>. Depois de repetidas infecções, o indivíduo desenvolve um certo grau de imunidade. Quando reinfetados apresentam uma forma branda da doença, sem sintomas<sup>(2)</sup>. Devido à sua ampla incidência e aos efeitos debilitantes, possui grande impacto econômico, reduzindo a capacidade produtiva da população acometida. Em 2005 mais de 600 mil casos da doença foram registrados na Amazônia Brasileira<sup>(5)</sup>. Em 2006 no Brasil foram registradas cerca de 396.000 casos de malária causada pelo *P. vivax*, sendo esta responsável por 74,6% das notificações<sup>(12)</sup>.

O grande fluxo migratório, de pessoas, da Região Amazônica para outros estados brasileiros, tem levado, ao surgimento de surtos de malária nos últimos anos, nos estados do Paraná, Mato Grosso do Sul, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Ceará, Minas Gerais e Bahia. Nessas regiões extra-amazônicas cerca de 55% dos casos são provenientes dos estados pertencentes à Amazônia e aproximadamente 9% dos casos provenientes de países vizinhos da América do Sul (Guiana Francesa, Paraguai e Suriname) e a África. Na transmissão, destacam-se, os municípios localizados às margens do lago da usina hidrelétrica de Itaipu, as áreas cobertas pela Mata Atlântica nos estados do Espírito Santo,

Minas gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e a região Centro-Oeste (estados de Goiás e Mato Grosso do Sul). Os 36% restantes ocorrem em áreas focais restritas<sup>(5)</sup>.

Nos países industrializados ocorre a malária importada onde a maioria dos casos acontece entre viajantes, imigrantes ou militares que retornam de áreas endêmicas. Cerca de 5% destes casos correspondem à malária grave causada pelo *P. falciparum*. A sua letalidade pode ser superior a 10%, dependendo do tratamento precoce e dos recursos disponíveis<sup>(10)</sup>.

O tratamento da malária causada pelo *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, chamadas malárias benignas, deve ser à base de cloroquina que é ativa contra as formas sanguíneas e contra os gametócitos dessas espécies. Não possui nenhuma ação contra seus ciclos teciduais, sendo de baixa toxicidade para os pacientes. Também é necessária a associação da primaquina, um esquizonticida tecidual para atuar sobre os seus hipnozoítas<sup>(3)</sup>.

Para o tratamento de malária pelo *P. falciparum* recomenda-se a associação quinina+tetraciclina (ou doxiciclina), ou, ainda, mefloquina, um esquizonticida sanguíneo eficaz em dose única, no caso de pacientes que não toleram ou apresentam baixa resposta a quinina+tetraciclina<sup>(3)</sup>. Atualmente, cepas de *P. falciparum* resistentes aos agentes antimaláricos como a cloroquina e a sulfadoxina-pirimetamina, continuam se disseminando pelo mundo, o que torna o combate à doença mais difícil. Os focos de *P. falciparum* multiresistentes concentram-se principalmente na América do Sul e Sudeste Asiático. Em regiões de risco para o *P. falciparum* a cloroquina não deve ser usada devido à resistência apresentada por esses parasitos. Nesses casos a mefloquina é a profilaxia recomendada<sup>(10)</sup>.

Um potente esquizonticida sanguíneo chamado artemisinina, substância da planta *Artemisia annua*, provoca a eliminação dos sintomas do parasitismo em menos tempo que a cloroquina, mefloquina ou a quinina. Os derivados de artemisinina são indicados como primeira opção em casos de formas graves de malária por *P. falciparum*. Complementa-se o tratamento, com outro antimalárico, após a melhora do paciente, podendo ser a mefloquina<sup>(3)</sup>.

A busca de vacinas eficazes contra a malária tem incluído as muitas formas evolutivas do parasito como os esporozoítos, as formas hepáticas, as formas assexuadas eritrocíticas e os gametócitos. Com a vacina antiesporozoítica não se observou uma imunidade duradoura significativa. Nas vacinas contra formas assexuadas eritrocíticas ainda não se conhece a extensão dos efeitos protetores observados, constituindo alvos de muitos estudos<sup>(3)</sup>. Além da busca de vacinas antiesporozoítica e antimerozoítica tenta-se encontrar uma vacina antigameta que, mesmo não beneficiando diretamente os indivíduos vacinados, impediria a evolução do parasito dentro do mosquito<sup>(1)</sup>.

O período de incubação da doença varia de acordo com a espécie de plasmódio, sendo de 8 a 12 dias para o *P. falciparum*, 13 a 17 dias para *P. vivax* e 28 a 30 dias para o *P. malariae*. Porém, pode ser maior em indivíduos que já foram previamente expostos, que já usaram antimaláricos de forma profilática ou que já trataram parcialmente a infecção. Clinicamente a malária assemelha-se a infecções virais comuns, o que pode atrasar o diagnóstico correto da doença. Apenas o ciclo eritrocítico assexuado é responsável pelas manifestações clínicas e patológicas da malária. A destruição dos eritrócitos e a liberação dos parasitos e de seus metabólitos na circulação provocam uma resposta do hospedeiro, determinando alterações morfológicas e funcionais num indivíduo com malária<sup>(3)</sup>.

Estudos demonstraram que os fatores de risco para a malária são a idade superior a 65 anos, o sexo feminino (muito relacionado com a gravidez), o estado não imune, a ausência de profilaxia antimalárica, o atraso no tratamento e a gravidade da doença<sup>(10)</sup>. No

Brasil, a transmissão é heterogênea em todas as áreas endêmicas e apresenta inúmeros portadores assintomáticos<sup>(13)</sup>.

O tempo compreendido entre o início dos sintomas e o início do tratamento contribui para a manutenção da transmissão e a gravidade da doença. Assim, faz-se necessário adotar ações com vistas à melhoria da estrutura dos serviços locais de saúde, laboratório e preparo na capacitação do diagnóstico e tratamento da malária, bem como introduzir métodos diagnósticos rápidos para as áreas de difícil acesso, visando ao efetivo controle da doença<sup>(11)</sup>.

## 1.2. Os Insetos Vetores: Anofelinos

Nos mamíferos todos os transmissores de malária são insetos da ordem *Díptera*, da família *Culicidae* e do gênero *Anopheles*<sup>(1)</sup>. São conhecidos popularmente por mosquitos, pernileiros, muriçocas, mosquitos-prego<sup>(3)</sup> e apenas as fêmeas, exercem hematofagia. Os machos não transmitem a malária alimentando-se de fluidos de plantas e flores<sup>(2)</sup>.

Os *Anopheles* estão incluídos dentro de dois subgêneros: *Nyssorhynchus* -vetores que se cria em águas localizadas no solo, e *Kerteszia* que são os vetores que têm como criadouros as águas coletadas em folhas de bromeliáceas<sup>(3)</sup>.

Os anofelinos são vetores obrigatórios da malária humana e no seu interior se processa o ciclo sexuado dos plasmódios. A especificidade de relações entre parasita-mosquito é demonstrada pela existência de anofelinos sensíveis a infecção por plasmódios<sup>(9)</sup>.

No Brasil temos quatro espécies de *Anopheles* transmissores: *A. (Nyssorhynchus) darlingi*, principal espécie, ocorrendo em todo o interior do país ; *A. (Nyssorhynchus) aquasalis*, ocorre de São Paulo até o Pará, na região costeira; *A. (Kerteszia) cruzii* e *A. (Kerteszia) bellator*, importância nas regiões de bromélia de São Paulo e também ocorrendo em várias partes do país<sup>(3)</sup>.

O *Anopheles darlingi* é a espécie transmissora de malária mais importante no Brasil, sendo o mais freqüente no domicílio devido a sua acentuada antropofilia, domesticidade e suscetibilidade ao plasmódio. Pode picar fora das habitações, mas prefere fazê-lo dentro e ao crepúsculo vespertino e matutino. Tem como criadouro grandes coleções de águas límpidas e ensolaradas ou parcialmente sombreadas. O *A. darlingi* é favorecido pelo desmatamento e formação de garimpo<sup>(3)</sup>.

## 1.3. Resistência ao parasitismo: imunidade

A resistência à malária faz parte da interação de diferentes fatores que regulam as relações entre parasito-hospedeiro. Essa interação é um fator determinante na resposta do parasito sobre o hospedeiro<sup>(14)</sup>. A imunidade anti-malárica depende de mecanismos fisiológicos inespecíficos e fatores genéticos que se opõem à implantação dos parasitos no organismo do hospedeiro, do desenvolvimento de imunidade adquirida humoral ou celular, que tendem a bloquear os plasmódios, acelerando sua destruição ou reduzindo a suscetibilidade do hospedeiro aos efeitos patogênicos desencadeados pelos plasmódios. A imunidade à malária envolve uma resposta celular e humoral, onde as células T são essenciais na regulação da produção de anticorpos e na indução da imunidade celular<sup>(15)</sup>.

A resistência parasitária é definida como a habilidade da cepa do *Plasmodium* de sobreviver ou multiplicar-se<sup>(16)</sup>. O parasita pode ser exposto ao sistema imune em maior ou menor grau em função do seu estágio de desenvolvimento: esporozoítas e merozoítas extracelulares e parasitas intra-hepáticos e intra-eritrocíticos, mas é propriamente, no ciclo eritrocítico, que o sistema imune do hospedeiro responde aos antígenos parasitários ou a

mitógenos policlonais levando, assim, à resposta imune efetiva contra o parasita ou a imunopatologia<sup>(15)</sup>.

A resistência inata é um estado inerente do hospedeiro independente de qualquer contato prévio com o parasito. Pode ser absoluta, protegendo completamente o indivíduo da doença, ou relativa, onde, mesmo havendo o desenvolvimento do parasita, há a limitação do processo infeccioso. A suscetibilidade à malária pode ser influenciada por fatores geneticamente determinados do hospedeiro. A interação de merozoítos é impedida pela ausência de receptores específicos na superfície dos eritrócitos. A distribuição mundial de malária por *P. falciparum* está associada a certos polimorfismos genéticos. Em áreas de intensa transmissão de malária, indivíduos heterozigotos que apresentam o traço falciforme (HbAS) são protegidos apresentando vantagens seletivas sobre indivíduos homozigotos (HbAA), que podem ser infectados, levando-os à morte, visto que, nos eritrócitos falciformes, o nível de potássio intracelular está diminuído devido à baixa afinidade da hemoglobina S pelo oxigênio, o que causa a morte do parasito<sup>(3)</sup>.

Indivíduos que apresentam outro defeito genético como a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G-6-PD), nas hemácias, apresentam resistência ao parasitismo. A deficiência desta enzima parece interferir no mecanismo oxidativo da via das pentoses e prejudicar o crescimento do plasmódio<sup>(1)</sup>.

A imunidade ativa natural se estabelece lentamente, após quatro ou cinco infecções para *P. vivax*, e dez ou mais para *P. falciparum*, sendo possível a imunidade ser suficiente para suprimir os sintomas e sinais clínicos, sem, contudo, interferir na formação dos gametas, mantendo as fontes de infecção na comunidade<sup>(17)</sup>.

A imunidade adquirida varia com a espécie, raça, parasitos inoculados, grau, duração da infecção e, também, depende das condições do paciente como seu estado nutricional, condições de repouso e uso de medicamentos<sup>(1)</sup>. Observa-se que a imunidade naturalmente adquirida na malária contribui diminuindo rapidamente a parasitemia<sup>(16)</sup>.

Em áreas naturais de alta transmissão de malária como na África e algumas regiões da Ásia, onde predomina-se o *P. falciparum*, os recém-nascidos são protegidos de malária grave durante os seis meses de vida. A transferência passiva de anticorpos IgG da mãe imune para o filho é considerada um dos principais fatores responsáveis pela resistência do recém-nascido. Em áreas com baixos níveis de transmissão crianças e adultos são igualmente acometidos e a malária grave por *P. falciparum* ocorre principalmente quando o diagnóstico é tardio. Indivíduos não imunes podem ser suscetíveis à inoculação de esporozoítos apresentando vários episódios sucessivos de malária, tanto por *P. falciparum* quanto por *P. vivax*<sup>(3)</sup>.

Em relação à malária por *P. vivax*, a imunidade adquirida pelos indivíduos resistentes em áreas endêmicas parece estar relacionada com a inibição da produção de fator de necrose tumoral (TNF) por mononucleares periféricos, em resposta a exo-antígenos liberados na ruptura de esquizontes. Um dos prováveis mecanismos de proteção seria a neutralização destes exo-antígenos parasitários, bloqueando a indução de TNF através do soro de indivíduos semi-imunes convalescentes<sup>(15)</sup>.

Ainda de acordo com Veronesi e Focaccia<sup>(15)</sup> na malária por *P. falciparum* a mortalidade está correlacionada com a densidade parasitária. Assim uma maior habilidade do organismo em limitar a parasitemia reduz o risco de morbidade e mortalidade. De fato, em regiões de alta taxa de transmissão, os indivíduos que sobrevivem aos inúmeros ataques e chegam a idade adulta atingem o estágio de imunidade clínica conhecido como premunicação, onde embora infectados, apresentam geralmente uma baixa parasitemia e

escassa ou nenhuma sintomatologia. A imunidade protetora contra o *P. falciparum* inclui, além de mecanismos inatos inespecíficos, uma imunidade adquirida após vários ataques consecutivos de malária.

Os mecanismos humorais iniciam-se com as primeiras esquizogonias sanguíneas, quando uma grande quantidade de antígenos parasitários é lançada na circulação, desde corpos residuais dos merócitos até as glicoproteínas da superfície externa dos merozoítos, abandonadas depois da penetração nas hemácias<sup>(1)</sup>.

Durante a fase aguda, é desencadeada uma potente resposta imune dirigida contra os diferentes estágios evolutivos do parasita. As hemácias parasitadas apresentam antígenos específicos do *Plasmodium* em sua membrana, podendo serem reconhecidas pelo sistema imunológico do hospedeiro<sup>(1)</sup>. Durante sua permanência na corrente sanguínea, os esporozoítos induzem uma resposta imune resultando na produção de anticorpos dirigidos contra antígenos de sua superfície, incluindo a proteína CS de *P. falciparum*<sup>(3)</sup>.

Um dos aspectos mais marcantes da infecção malária é a hipergamaglobulinemia, que se caracteriza por uma produção aumentada de IgG e IgM. A abundante produção de anticorpos não-específicos, anticorpos heterófilos e auto-anticorpos sugerem que os plasmódios possam estimular sua produção através da elaboração de substâncias mitogênicas linfocitárias ou da inibição de células T supressoras<sup>(1)</sup>. Experimentos confirmaram que IgG purificada, de soros de adultos imunes é capaz de controlar a infecção em crianças por *P. falciparum*, reduzindo a parasitemia e protegendo a doença grave<sup>(3)</sup>.

A resposta imune protetora não é efetiva devido à estrutura dos antígenos parasitários e sua diversidade que dificultam a resposta imune influenciando a sobrevivência e a transmissão do parasita. A liberação de exo-antígenos e/ou de mediadores celulares produzidos em resposta ao parasita modulam a resposta imune tornando-a menos eficiente (imunodepressão, ativação policlonal, produção de auto e heteroanticorpos, hipergamaglobulinemia) e a localização intracelular do parasita e ausência de moléculas de MHC no eritrócito proporcionam um meio relativamente favorável ao crescimento do plasmódio<sup>(15)</sup>.

A habilidade dos parasitas da malária, principalmente o *P. falciparum*, em apresentarem diversidade antigênica ou de sofrerem variação antigênica durante a infecção, demonstra a capacidade de escape destes parasitas à resposta imune adaptando-se ao hospedeiro vertebrado<sup>(15)</sup>.

Uma compreensão maior da função dos receptores do hospedeiro com os ligantes do parasita no desenvolvimento de diferentes síndromes clínicas é extremamente necessária para identificar alvos para vacinação visando diminuir as taxas de mortalidade desta doença<sup>(18)</sup>.

Os mecanismos envolvidos no efeito dos anticorpos protetores são a participação de anticorpos opsonizantes que promovem a fagocitose de eritrócitos infectados e a participação de anticorpos citofílicos (IgG1 e IgG3 no homem) os quais se ligam a monócitos promovendo a inibição do crescimento do parasito intra-eritrocítico, ocorrendo, então, a atuação de uma substância liberada pelo monócito ativado, a qual impede o desenvolvimento das formas sanguíneas dentro da célula hospedeira<sup>(3)</sup>.

A base da imunidade celular anti-malária é a hiperplasia do sistema macrófago-linfóide. O principal dispositivo de defesa do organismo contra esses parasitos é a fagocitose de muitos merozoítas e hemácias parasitadas, que ocorre logo após cada esquizogonia. Esse trabalho de limpeza ocorre principalmente no baço, que aumenta da volume (esplenomegalia), no fígado e na medula óssea, onde o sistema fagocítico

mononuclear (SFM) também é abundante. Os mecanismos pelos quais os linfócitos T participam da destruição dos plasmódios compreendem células auxiliares que ativam os linfócitos B aumentando a resposta humoral e ativando macrófagos ou células NK (*natural killer cells*), ou pela produção de substâncias capazes de agir sobre os esquizontes, no interior das hemácias<sup>(1)</sup>.

Linfócitos T auxiliares (T helper) e monócitos/macrófagos podem ser essenciais na interação humoral/celular para a eliminação dos estágios sanguíneos, principalmente na malária por *P. falciparum*. Tanto a produção de interferon gama (IFN) como de interleucinas (IL-4, IL-2, IL-5) e os radicais de oxigênio e nitrogênio produzidos pelos macrófagos ativados parecem ser os mediadores celulares que controlam a infecção por plasmódios<sup>(15)</sup>.

Na fase exo-eritrocítica os mecanismos efetores específicos do antígeno compreendem a citotoxicidade direta dos hepatócitos infectados promovida por células T CD8+ (linfócitos T citotóxicos – LTC ou CTL), já que os hepatócitos expressam antígenos de MHC classe I e possivelmente são induzidos a expressar os de classe II. Em indivíduos de áreas hiperendêmicas, demonstrou-se citotoxicidade celular restrita a células T CD8+ para a proteína CS do *P. falciparum*<sup>(15)</sup>.

Entretanto, a imunidade celular protetora não parece ser decorrência somente da estimulação de células T, mas sim um processo celular/estrutural que depende do recrutamento de células estimuladas e da interação destas com outras células<sup>(16)</sup>.

As células T desempenham um grande papel na defesa anti-parasitária e podem contribuir para a sintomatologia associada à malária. Elas reagem contra os parasitas e podem surgir em resposta aos antígenos plasmodiais e por estímulos anteriores à infecção. Os clones de células T induzidos por reatividade cruzada, provavelmente, migram para os tecidos da exposição inicial podendo contribuir para a imunopatologia da doença, visto que, alguns tecidos podem não ser apropriados para a destruição dos parasitas. O aumento da imunidade e o declínio da patologia verificado na idade adulta em áreas hiperendêmicas pode ser resultante de um aumento de células T. As modificações permitem que estas células mais específicas da malária, se concentrem no baço, facilitando as interações celulares e a morte do parasita<sup>(15)</sup>.

Na imunidade bloqueadora da transmissão (anti-gametocítica) da infecção naturalmente adquirida e após imunização com formas sexuadas do parasita tem-se observado dois mecanismos efetores sendo um mediado por anticorpo que atua contra o estágio sexual extracelular do parasita no estômago do vetor, e outro que envolve a produção de citocinas que inativam os gametócitos ainda no hospedeiro vertebrado. A base desta imunidade inclui a indução de células de memória<sup>(16)</sup>.

No entanto, a malária tem se mostrado um desafio enorme ao desenvolvimento de uma vacina devido à complexidade da resposta imune à infecção<sup>(19)</sup>.

No começo do século XX, as medidas propostas para o controle da malária baseavam-se na luta antilarvária, por meio da aplicação de petróleo nos criadouros, da intoxicação das larvas com “verde-paris”, larvicidas químicos à base de arsenicais ou da eliminação dos focos de reprodução dos mosquitos com obras de saneamento como drenagem de terrenos, aterros etc. Nas casas, fazia-se a nebulização com piretróides e os pacientes eram tratados com quinino. O controle biológico era realizado com o emprego de peixes carnívoros (*Gambusia*) no combate às larvas<sup>(1,9)</sup>.

De 1922 a 1945, apareceram os medicamentos sintéticos mostrando alta eficácia como antimaláricos ao controlar grandes epidemias, através da quimioterapia em massa.



Em 1943 descobriu-se o DDT, revolucionando os conceitos de luta contra a malária. A ação do inseticida contra os anofelinos adultos e seu prolongado efeito residual fez esgotar as fontes de infecção malárica após alguns anos de dedetização<sup>(1)</sup>. A partir de 1965 foi adotada pelo Brasil, a estratégia de erradicação da malária preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que baseava-se na ação intradomiciliar do diclorodifeniltricloroetano (DDT) contra os anofelinos transmissores e no uso de drogas antimaláricas para esgotamento das fontes de infecção, eliminando assim, a malária de extensas áreas do território brasileiro (regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul), onde a população vivia constantemente com o risco de contrair a doença<sup>(20)</sup>

Assim, no período 1946 a 1970 todos os programas de luta se apoiaram no emprego de DDT propondo, portanto, a erradicação da malária<sup>(2)</sup>.

Contudo, as características da Região Amazônica com a predominância de habitações precárias, sem superfícies borrifáveis que permitissem uma aplicação adequada e correta do DDT, levou a insustentação da estratégia de aplicação do mesmo. Além disso, a transmissão extradomiciliar na região comprometia a efetividade do uso intradomiciliar, surgindo assim, os primeiros sinais de resistência do *P. falciparum* à droga cloroquina, o que tornava ainda mais inatingível a perspectiva da erradicação<sup>(20)</sup>. Uma vez que esse mosquito é silvestre e promíscuo, picando o homem e outros animais tanto fora como dentro do domicílio, seria preciso borrifar toda a floresta com DDT, destruindo-a por completo<sup>(2)</sup>.

No início do século XXI, a situação da malária no Brasil, portanto, define-se como uma situação de malária residual, estendendo-se a toda região amazônica, com predominância da malária causada por *P. vivax*, atingindo 70% ou mais dos casos, com níveis de endemicidade baixa ou média, mas com alguns focos de incidência elevada (alto risco)<sup>(9)</sup>.

A cada ano, a malária mata milhões de pessoas e as estratégias atuais de controle da doença, como inseticidas e drogas não têm sido tão eficientes<sup>(21)</sup>. As medidas de controle disponíveis não foram capazes de interromper a transmissão da malária, evidenciando-se um aumento explosivo de casos no país<sup>(4)</sup>.

O aumento progressivo de cepas do *Plasmodium falciparum* resistentes aos antimaláricos tem levado à realização de estudos visando o desenvolvimento de novas drogas em todo o mundo, bem como a modificação de esquemas terapêuticos já existentes ou, a inclusão de drogas com novas associações<sup>(22)</sup>.

Ao longo dos anos, vários medicamentos foram sintetizados pela indústria farmacêutica, tendo cada um uma indicação preferencial segundo o tipo de plasmódio, idade do paciente, gravidade da doença, gestação, entre outros fatores<sup>(2)</sup>.

A decisão de como tratar o paciente com malária deve ser precedida de informações que variam entre as diferentes áreas endêmicas do mundo como gravidade da doença, espécie de plasmódio, idade do paciente, história de exposição anterior à infecção, suscetibilidade dos parasitos da região aos antimaláricos convencionais e custo da medicação. No Brasil, o tratamento da malária é objeto de constante vigilância pela Fundação Nacional de Saúde (FNS), a qual distribui gratuitamente os antimaláricos. Mas, diferentes estratégias de ataque à doença têm sido propostas, visando à interrupção de sua transmissão a partir do conhecimento do ciclo de vida do parasito<sup>(3)</sup>.

A malária emerge de um desequilíbrio do sistema parasito-hospedeiro. Se o equilíbrio é mantido, a malária não aparece e o resultado da infecção do plasmódio é assintomático<sup>(23)</sup>.

Verifica-se que portadores assintomáticos representam um importante reservatório de parasitas e que os mesmos podem contribuir para manter altos os níveis de transmissão. Por serem assintomáticos, não são detectados pelos serviços de saúde não sendo, portanto, tratados<sup>(24)</sup>. Embora, sem sintomas, carregam o parasita em seu sangue infectando mosquitos. Dessa forma, funcionam como reservatórios da doença, pois servem de fonte de infecção para novos indivíduos<sup>(2)</sup>.

Os fatores responsáveis pelo retardo no diagnóstico da malária como a insuficiência da estrutura dos serviços locais de saúde, baixo controle de qualidade do diagnóstico laboratorial e do tratamento, falta de métodos diagnósticos rápidos para áreas de difícil acesso, interrupção no abastecimento de medicamentos, presença de portadores assintomáticos e pouco esclarecimento da população sobre a doença, provocam um atraso no tratamento levando à manutenção da transmissão e gravidade da doença<sup>(11)</sup>.

A implementação de medidas de controle deveria incluir serviços de saúde pública e uma melhor caracterização do papel de portadores assintomáticos na transmissão da malária<sup>(25)</sup>.

Os fundamentos que norteiam o programa de erradicação em todo o mundo são a transmissão domiciliar da doença; a disponibilidade de um inseticida que atua por efeito residual em superfície de contato; a possibilidade de esgotamento natural do parasita no homem, pela morte, tratamento, ou então, através da imunidade adquirida<sup>(26)</sup>.

A utilização de drogas, de tratamentos seguros e eficazes são meios básicos para a efetiva redução da morbimortalidade por malária, ao considerar que a estratégia atual de controle está baseada no diagnóstico precoce e no tratamento adequado e oportuno dos casos. O parasito da malária mantém-se na cadeia epidemiológica devido ao atraso e à inadequação do diagnóstico e tratamento, pela sua resistência às drogas e pela fragilidade da vigilância epidemiológica<sup>(11,5)</sup>.

É extremamente importante que se conheça a epidemiologia da doença em cada lugar para programar as medidas de prevenção e controle adequadas, obtendo, assim, maior eficácia e efetividade dos tratamentos<sup>(27, 28)</sup>.

De acordo com Braga e Fontes<sup>(3)</sup> os órgãos encarregados de controle lembram-se apenas como forma de combate, dos inseticidas químicos, esquecendo-se dos inseticidas biológicos, da educação sanitária e ambiental, da imprescindível participação da população e, principalmente, da falta de monitoramento periodicamente dos mosquitos vetores.

Rey<sup>(1)</sup> propôs que o controle da malária requer a redução da taxa da mortalidade e de morbidade dispondo de quantidades suficientes de antimaláricos e do trabalho desenvolvido em cada localidade da área endêmica por pessoal preparado, diagnosticando e tratando cada paciente e preconizando o tratamento preventivo dos grupos de alto risco como as mulheres grávidas e crianças; redução da prevalência e da endemicidade, controlando ou interrompendo a transmissão, conseguidas com a luta antivetorial, através da aplicação de inseticidas e da ação residual, eliminação de criadouros, combate às larvas, localização convencional de casas, mosquiteiros e repelentes; a implantação de programas de controle que identifiquem os problemas que se apresentam em cada área buscando, assim, uma solução adequada.

É inegável que grandes esforços têm sido feitos pelos governos federal, estadual e municipal na luta contra a malária, apresentando um aporte considerável de recursos na tentativa de obter um resultado satisfatório nessa luta. O que se observa ao longo de todas as iniciativas, entretanto, é a falta de um esforço mais incisivo para a consolidação de estruturas locais de serviços capazes de resolverem seus próprios problemas. Sendo uma

doença de ocorrência local e focal, deve ser abordada com critérios que enfatizem o cenário mais localizado possível e que permitam mobilizar recursos locais, garantindo uma boa qualidade na prestação de serviços, assegurando uma ação continuada, que perceba as características locais e que tenha muito claramente definidas as responsabilidades de cada um dos governos<sup>(20)</sup>.

A malária continua sendo uma das mais devastadoras doenças infecciosas do mundo, reconhecida como grave problema de saúde pública, apesar de extensivos esforços feitos no sentido de controlar essa endemia infecto-parasitária. Distribui-se em vários países, particularmente, na África, Ásia e Américas, constituindo-se como um dos principais obstáculos ao desenvolvimento das comunidades e países, provocando mais de um milhão de mortes a cada ano no mundo.

No Brasil a doença não se distribui de forma homogênea explicando as diferenças na eficácia e efetividade dos tratamentos. É uma doença tropical, necessitando de todos os fatores envolvidos no ciclo para se manter endêmica. Os fatores condicionantes para a transmissão da doença relacionam-se à população suscetível, ao agente etiológico, ao vetor e as condições ecológicas, econômicas e socioculturais.

A doença surge de um desequilíbrio do sistema parasito-hospedeiro-vetor. Portanto, a resistência à malária faz parte da interação de fatores que regulam as relações entre parasito-hospedeiro determinando a resposta celular e humoral, produzindo anticorpos e induzindo a imunidade celular que depende de mecanismos fisiológicos inespecíficos e fatores genéticos que agem destruindo os parasitos no organismo do hospedeiro.

As estratégias atuais de controle da doença não têm sido eficientes, não sendo capazes de interromper a transmissão da doença, levando a manutenção da transmissão e gravidade da mesma. Por este motivo novos meios para o combate à malária são extremamente importantes.

A implementação de medidas de controle e da redução de morbimortalidade por malária deveria incluir não apenas inseticidas químicos como forma de combate, mas também serviços de saúde pública bem preparados, uma melhor caracterização do papel de portadores assintomáticos na transmissão da doença, inseticidas biológicos, monitoramento periódico dos mosquitos vetores, conhecimento do ciclo de vida do parasito, educação sanitária e ambiental e, a imprescindível participação da população.

Para isso, faz-se necessário o desenvolvimento de programas baseados no diagnóstico precoce e tratamento adequado e oportuno dos casos, a fim de se evitar as infecções pelo parasita da malária, promovendo uma melhoria na qualidade de vida da população mundial.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rey, L. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 335–399, 2001.
2. Camargo, EP. Malária, Maleita, Paludismo. *Cienc. Cult. São Paulo*, 55(1): 26-30, 2003.

3. Braga EM, Fontes CJF. *Plasmodium* – Malária. In: NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 10 ed. São Paulo: Atheneu, pp. 128–146, 2000.
4. Cordeiro CES, Filomeno CRM, Costa CMA, D’Almeida Couto AAR. Perfil epidemiológico da malária no Estado do Pará em 1999 com base numa série histórica de dez anos (1989 – 1999). *Inf. Epidemiol. Sus*, 11(2): 69-77, 2002.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>. Acesso em: 06 de novembro de 2007.
6. Bértoli, M, Moitinho MLR. Malária no Estado da Paraná, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 34(1): 43-47, 2001.
7. Braz RM, Andreozzi VL, Kale PL. Detecção precoce de epidemias de malária no Brasil: uma proposta de automação. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, 15(2): 21–33, 2006.
8. Cardoso MA, Ferreira UM, Camargo LMA, Szarfarc SC. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia (Brasil). *Rev. Saúde Pública*. São Paulo, 26(3): 161-166, 1992.
9. Silva LHP, Oliveira VEG. O desafio da malária: o caso brasileiro e o que se pode esperar dos progressos da era genômica. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 7(1): 49-63, 2002.
10. Alves A, Martins A, Adolphsson S, Bockorny B, Carleti G, Cabral G, Souza ACP, Vianna A. Malária grave importada. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, São Paulo, 19(2):231-236, 2007.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>. Acesso em: 06 novembro 2007.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>. Acesso em: 06 novembro 2007.
13. Fujikaha E, Fornazari PA, Penhalbel RSR, Lorenzetti A, Maroso RD, Amoras JT, Saraiva AS, Silva RU, Bonini-Domingos CR, Mattos LC, Rossit ARB, Cavasini CE, Machado RLD. Molecular screening of *Plasmodium* sp. asymptomatic carriers among transfusion centers from Brazilian Amazon region. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 49(1): 1-4, 2007.
14. Nahrevanian H. Immune effector mechanisms of the nitric oxide pathway in malaria: cytotoxicity *versus* cytoprotection. *Braz. J. Infect. Dis.*, 10(4): 283-292, 2006.

15. Veronesi R, Focaccia R. Imunologia e imunopatologia da malária. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, p.1268-1272, 1999.
16. Duarte EC, Pang L, Fontes CJF. Validade interna de ensaios terapêuticos em malária: análise de estudos de avaliação da emergência de resistência *in vivo* do *Plasmodium vivax* a doses padronizadas de primaquina. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Uberaba, 36(3): 383-386, 2003.
17. Barata RB. Malária no Brasil: Panorama Epidemiológico na última Década. Cad. Saúde Públ. Rio de Janeiro, 11 (1): 128-136, 1995.
18. Kirchgatter K, Del Portillo HA. Clinical and molecular aspects of severe malaria. An. Acad. Bras. Ciênc.,77(3): 455-475, 2005.
19. Silva LJ, Richtmann R. Vacinas em desenvolvimento: estreptococo do grupo B, herpes-zóster, HIV, malária e dengue. J. Pediatr. (R. J.), 82(3): 115-124, 2006.
20. Loiola CCP, Silva CJM, Tauil PL. Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am J Public Health 11(4): 235-244, 2002.
21. Moreira LA, Jacobs-Lorena M. Mosquitos transgênicos para o controle da malária: progressos e desafios. Neotrop. Entomol, 32(4): 531-536, 2003.
22. Leal O, Leal EAS, Borges Junior FRP, Paez MLT, Leodósio S, Tavares-Neto J. Resposta clínico-Parasitológica ao tratamento com quinino associado à doxiciclina em casos da malária falciparum não-complicada. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Uberaba, 36(6): 751-754, 2003.
23. Tosta CE. Coadaptation and malaria control. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 102(3): 385-404, 2007.
24. Tada MS, Marques RP, Mesquita E, Martha RCD, Rodrigues JÁ, Costa JDN, Pepelascov RR, Katsuragawa TH, Silva LHP. Urban malaria in the Brazilian Western Amazon Region I: high prevalence of asymptomatic carriers in an urban riverside district is associated with a high level of clinical malaria. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 102(3): 263-270, 2007.
25. Gil LHS, Tada MS, Katsuragawa TH, Ribolla PEM, Silva LHP. Urban and suburban malaria in Rondônia (Brazilian Western Amazon) II. Perennial transmissions with high anopheline densities are associated with human environmental changes. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 102(3): 271-276, 2007.
26. Tauil P, Deane L, Sabroza P, Ribeiro C. A malária no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 1(1):71-111, 1985.

27. Freitas LF, Chaves GC, Wannmacher L, Osorio-de-Castro CGS. 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, Rio de Janeiro, 23(10): 2285-2294, 2007.

28. Castro MC, Singer BH. Meio ambiente e saúde: metodologia para análise espacial da ocorrência de malária em projetos de assentamento. Rev. Bras. Estud. Popul. São Paulo, 24(2):247-262, 2007.