Academia de Ciência e Tecnologia -

São José do Rio Preto - SP

"Malária"

Curso de Pós- Graduação "Lato Sensu" em

Hematologia Clínica e Banco de Sangue

Juliana Hernandi Caserta

Agosto 2011

Resumo

A malária ou paludismo é uma doença infecciosa aguda ou crônica causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium*, é transmitida pela picada do mosquito do gênero *Anopheles*, e ocorre principalmente nas zonas equatoriais e tropicais do globo, sendo considerada a doença parasitária de maior letalidade mundial. No Brasil, ocorrem dezenas de milhares de casos de malária por ano, e 99% se localizam na Amazônia. Existem quase 100 espécies de plasmódios, porém aquelas que habitualmente parasitam o homem são quatro: P. falciparum, P. malariae, P. vivax, P. ovale.

A malária é uma doença sistêmica que provoca alterações na maioria dos órgãos, variando, porém, sua gravidade dentro de amplos limites, desde as formas benignas até as muito graves e fatais. A doença se caracteriza pela ruptura de hemácias, quando ocorrem as típicas febres da malária, com sudorese e calafrios pronunciados. A destruição das hemácias pode acarretar outras conseqüências graves. O diagnóstico é feito pela visualização do parasito em distensões sangüíneas ou por ensaios imunoenzimáticos e imunocromatográficos.

O controle da malária consiste na análise rigorosa de estudos epidemiológicos que envolvem soroepidemiologia, avaliação clínica da população afetada e comportamento dos vetores locais. Após esses estudos, podem ser utilizadas medidas de controle como o tratamento medicamentoso de todos os pacientes doentes e portadores. A redução da população de mosquitos, o controle de sua migração e a destruição de suas larvas, considerando a resistência do vetor aos inseticidas, também constituem medidas importantes de combate à malária.

Introdução

A malária é uma das principais doenças parasitárias tropicais, com uma incidência que ultrapassa 500 milhões de casos anuais. As principais áreas de ocorrências se da na África, ao sul do Saara, diversas regiões tropicais e equatoriais da Ásia, Oceania e Américas. Sendo que no Brasil, a principal área endêmica encontra-se na região amazônica. A doença apresenta alta letalidade em gestantes e crianças, sendo um grave problema para aqueles que adquirem a doença pela primeira vez, devido à ausência de anticorpos protetores, os quais tendem a diminuir os sintomas e amenizar o quadro clínico.

Antigamente, considerava-se que esta doença era provocada pelo ar fétido dos pântanos, daí o nome "malária", que significa "mau ar". Em 1880, o Dr. Laveran, um cirurgião do exército Francês colocado na Argélia, descobriu e descreveu pela primeira vez o parasita unicelular da malária, denominado *Plasmodium falciparum*, que ataca os glóbulos vermelhos para se reproduzir e multiplicar, causando com isso sua ruptura. A doença também é conhecida hoje, como paludismo, febre palustre, febre intermitente, febre terçã benigna, febre terçã maligna, febre quartã, febre palúdica, maleita, sezão, tremedeira, batedeira, mãe das febres ou simplesmente febre.

A primeira grande epidemia da malária no Brasil se deu no século XIX, na construção da estrada de ferro Madeira - Mamoré, no período da borracha. No qual, perspectivas de extração do látex e de riqueza imediata, embora não fáceis, levaram para a Amazônia legiões de nordestinos flagelados por terríveis secas em suas terras, com isso milhares sucumbiram à malária.

Mais tarde descobriu-se que o agente etiológico causador da doença se da por protozoários unicelulares do gênero *Plasmodium*, e cada uma de suas espécies determinam aspectos clínicos diferentes para a enfermidade e que habitualmente os que parasitam o homem são quatro: P. falciparum, P. malariae, P. vivax, P. ovale. Porém, no caso do Brasil destacam-se três espécies do parasita: o *P. falciparum*, o *P. vivax* e o *P. malarie*. O protozoário é transmitido ao homem pelo sangue, por mosquitos do gênero *Anopheles* ou, mais raramente, pelo contato com o sangue de uma pessoa infectada com o de outra sadia, como por exemplo, o compartilhamento de seringas (consumidores de

drogas), transfusão de sangue ou até mesmo de mãe para feto, na gravidez. Apesar de a malária poder infectar animais como aves e répteis, o tipo humano não ocorre em outras espécies. (No entanto, mesmo ainda sem comprovação, há estudos de que o primeiro caso de transmissão foi via macaco para humano).

O *Plasmodium* é um protozoário extremamente eficiente na transmissão, na instalação da doença e na aquisição de resistência aos medicamentos antimaláricos. A malária é uma doença extremamente agressiva, na qual se parasita em células vitais como as hemácias (sendo estas de qualquer idade) para se reproduzir e multiplicar, contribuindo assim para o desenvolvimento das formas graves da doença ou até mesmo o óbito num período de tempo extremamente curto, deixando grave a situação clínica dos pacientes. Devido à grande destruição de bilhões de hemácias a cada pico febril.

Objetivo

O objetivo é relatar sobre os aspectos gerais da malária, seu ciclo, transmissão, sintomas, diagnóstico clínico, diagnóstico laboratorial, tratamento, prevenção e futuros avanços.

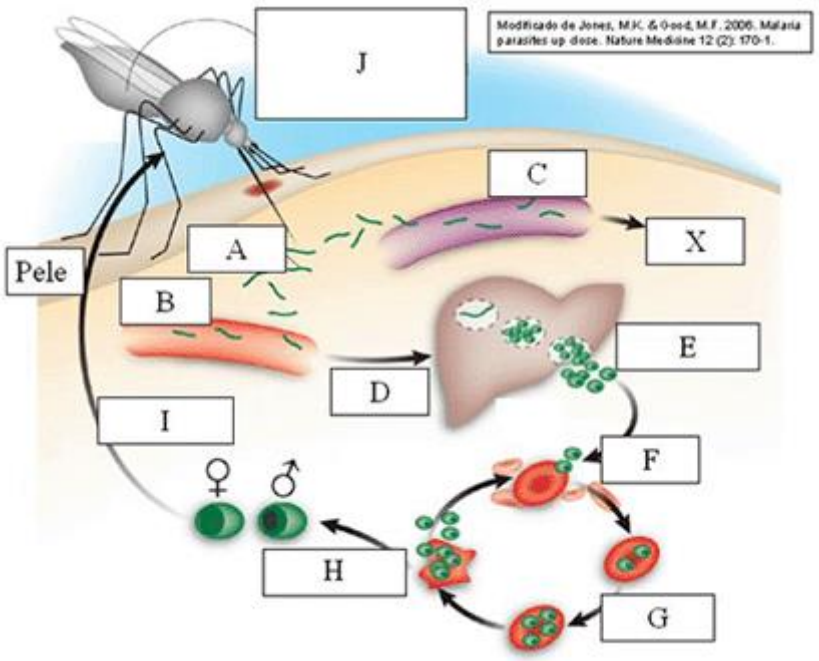
Ciclo Biológico

No momento da picada o mosquito infectado inocula os esporozoítos de *Plasmodium* (A). Alguns destes parasitos, através de um intenso movimento na derme, encontram vasos sangüíneos (B) e linfáticos (C) e reduzem seu movimento. Carregados pela circulação do sangue, eles atingem o fígado e invadem os hepatócitos (D), onde se modificam dando origem a formas mais arredondadas do parasito. Através de um processo de reprodução assexuada são formados esquizontes hepáticos, com milhares de merozoítos (E). Esses são liberados na corrente circulatória do hospedeiro e rapidamente invadem as hemácias (penetrate.mov) (F), iniciando o ciclo intra-eritrocítico assexuado(G), responsável pela patologia da doença. Os parasitos se desenvolvem dentro do vacúolo parasitóforo, onde se alimentam de hemoglobina,

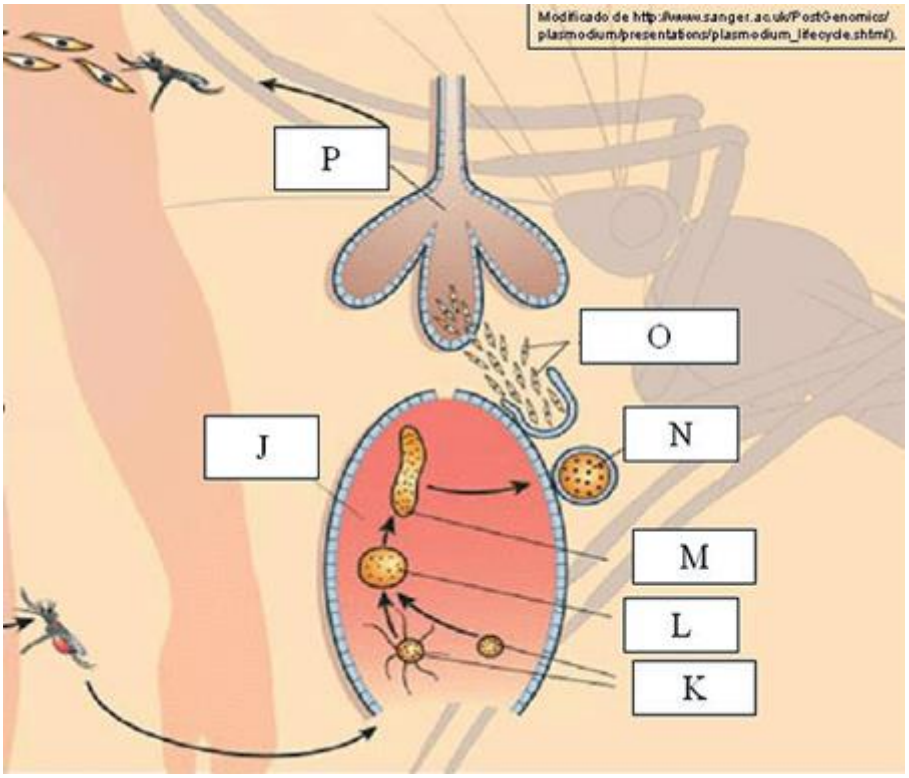
passando por vários estágios. O primeiro estágio é chamado de anel e, após ter seu citoplasma aumentado, se transformam em trofozoítos. Estes se transformarão em esquizontes através de um processo de divisão celular denominado esquizogonia. Após a ruptura dos eritrócitos os novos merozoítos são liberados na circulação sangüínea (burst.mov) e invadem novas células, dando continuidade ao ciclo e à doença. No entanto, alguns parasitos não iniciam o processo de divisão celular e se diferenciam nas formas sexuadas, os gametócitos masculinos e femininos (H). Quando ingeridos pelo mosquito no momento do repasto sangüíneo (I) alcançam o trato digestivo do inseto (J), onde as hemácias são digeridas e os gametócitos são liberados. Os gametócitos masculinos (microgametócitos) sofrem três mitoses, dando origem a oito células, que sofrem um processo de exflagelação e se transformam nos gametas masculinos. Ocorre à fecundação entre os gametas masculino e feminino (K), formando o zigoto (L), única forma diplóide deste parasito. Este se diferencia em oocineto (M) que é uma forma amebóide capaz de atravessar a membrana peritrófica e se instalar na parede interna do trato digestivo, entre o epitélio e a lâmina basal. O oocineto forma um envoltório protetor se transformando num oocisto (N), que sofrerá uma primeira meiose redutora seguida de inúmeras mitoses, liberando os esporozoítos (O) haplóides na hemolinfa do inseto. Estes esporozoítos migram e se instalam na glândula salivar (P) do mosquito até que este realize uma nova alimentação sangüínea, podendo então infectar outro indivíduo.

Os parasitos que entram no sistema linfático podem atingir o linfonodo (X) mais próximo e se transformam numa forma semelhante ao estágio inicial do esquizonte hepático, entretanto não completam o processo de divisão e amadurecimento celular. Este novo estágio exoeritrocítico no linfonodo foi recentemente descrito e sua importância no estabelecimento da infecção e na resposta imune do hospedeiro ainda permanece obscura (Revista Nature).

Em *P. vivax* e *P. ovale* os esporozoítos, após invadirem o hepatócito, podem permanecer em um estágio de dormência, os denominados hipnozoítos. Esses podem iniciar sua replicação após meses, dando origem a esquizontes hepáticos que liberarão merozoítos na circulação capazes de desenvolver novo ciclo intra-eritrocítico, acarretando novas manifestações clínicas denominadas recaídas.



Esquema Geral I - Ciclo de vida do parasita.



Transmissão

A malária é transmitida por picadas de fêmeas do mosquito do gênero *Anopheles*. A transmissão natural é mais comum em áreas rurais e semi-rurais, mas pode ocorrer em áreas urbanas, principalmente na periferia. A transmissão ocorre basicamente no interior das habitações, embora também possa ocorrer ao ar livre. Em altitudes superiores a 1500 metros o risco de aquisição de malária é pequeno.

Além disso, a malária pode ser transmitida por injeção e transfusão de sangue de pessoas infectadas (portadores assintomáticos) ou por seringas hipodérmicas (pessoas com viciadas em drogas injetáveis (transmissão induzida). Pode haver transmissão congênita em casos especiais.

A exposição do risco de contrair a malária associa os hábitos do indivíduo às condições de vida e de habitação e à situação econômica de região. Como por exemplo, tomar banhos em igarapés e lagoas ou se exporem a águas paradas ao anoitecer e ao amanhecer, horários em que os mosquitos mais atacam, se estiver numa região endêmica;

A criação de barragens (que constituem em novos criadouros), a agricultura por canais a céu aberto, a construção de estradas (escavações), a invasão de florestas, a degradação do meio ambiente pelos garimpeiros são exemplos de fatores que, aliados às condições de miséria e subnutrição contribuem para a introdução de cepas de plasmódios, com novas características antigênicas nas populações humanas.

O aumento das chuvas, por sua vez, culmina em uma elevação no número de anofelinos viáveis, o que pode levar à criação de ondas epidêmicas. Por outro lado, as chuvas pesadas podem arrastar os mosquitos para locais inadequados, destruindo os criadouros e resultando, muitas vezes, em um conseqüente declínio da incidência da malária. A temperatura é um fator de suma importância na transmissão. Por exemplo, uma temperatura menor que 20°C impede o ciclo esporogônico do *Plasmodium falciparum*. Quanto mais alta for à temperatura, mais rápido se efetua o ciclo esporogônico até o máximo de 33°C.

Nas regiões equatoriais, temos uma transmissão permanente e um aumento na velocidade de propagação da malária, devido à estabilidade da temperatura e da umidade nessas localidades.

O ritmo de propagação da malária se dá de acordo com as chuvas nas regiões tropicais, onde temos temperatura praticamente invariável e inconstância nos índices de umidade. A estiagem diminui a população dos mosquitos.

Nas regiões subtropicais, há períodos em que a temperatura cai muito, impedindo a atividade de qualquer tipo de vetor e fazendo com que a transmissão seja interrompida. Com isso, caracterizam-se, fora desses períodos, os surtos epidêmicos.

As regiões temperadas apresentam surtos instáveis de malária, por causa dos invernos longos e do clima frio em geral, em que apenas o *Plasmodium vivax* é capaz de sobreviver.

Portanto, a malária apresenta características diferentes de uma região para outra e de acordo com a época.

Sintomas

A infecção pelos protozoários da malária causa uma infinidade de sintomas diferentes. A pessoa infectada pode apresentar sintomas leves, sintomas graves ou pode até vir a falecer devido as complicações.

Os sintomas não aparecem logo depois da picada do mosquito, mas após um período de incubação que leva de 12 a 30 dias. Após esse período, a pessoa infectada pode sentir, entre outros sintomas, dores de cabeça, dor no corpo, calafrios, tremores intensos, febre de 40° C ou mais, náusea, fraqueza, mialgia, artralgia, dor abdominal e vômitos. A febre e os calafrios são cíclicos. De início, ocorrem diariamente; depois, os ataques repetem-se em dias alternados. Em geral, pacientes com infecção por *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale* têm paroxismos febris a cada 48 horas (febre terçã), enquanto aqueles infectados por *P. malariae* têm paroxismos a cada 72 horas (febre

quartã). A anemia é um sintoma secundário da malária, ocasionado pela destruição dos eritrócitos.

Na malária severa, ocasionada pela espécie *Plasmodium falciparum*, podem ocorrer anormalidades neurológicas, anemia severa, perda de sangue na urina, edema pulmonar, problemas na coagulação sangüínea, problemas no coração, falha nos rins, icterícia, baixa taxa de glicose no sangue, entre outros sintomas graves.

Lesões anatomopatológicas como no:

- Baço: Na fase aguda, esplenomegalia moderada, parênquima hemorrágico e cápsula fina e muito sujeita a ruptura. Na fase crônica, a cápsula se torna espessa, aparece fibrose esplênica com aumento celular e hipertrofia do órgão. Ao final, o baço se transforma em uma massa de fagócitos com trabéculas fibrosas e cápsula espessa.

- Fígado: Na fase aguda, hepatomegalia de pequeno porte. Na fase crônica, hepatomegalia pronunciada com aumento das células de Küpffer com parasitos e restos celulares encontrados em seu interior. Infiltrado gorduroso nos hepatócitos.

- Medula Óssea: Hiperplasia do SFM, reação eritroblástica e inibição da maturação de granulócitos. Os parasitos são encontrados na medula óssea, no interior dos eritrócitos.

- Cérebro: Fenômeno Knobs na superfície das hemácias parasitadas, com liberação de proteínas que pode levar ao edema cerebral. Podem ocorrer hemorragias e surgir focos de necrose na neuroglia. Além disso, podem-se encontrar zonas de infarto e infiltrados inflamatórios nas meninges.

- Rins: Nefrite e nefrose, além de efeito imunossupressivo na formação de anticorpos.

Para que haja uma diminuição do número de casos de malária no mundo é necessário que os pacientes de malária sejam tratados e que haja controle da população do mosquito *Anopheles* - o vetor da doença. Também é importante que se administrem drogas contra a malária em habitantes de regiões onde há grande incidência da doença, como forma de prevenção.

Diagnóstico Clínico

O elemento fundamental no diagnóstico clínico da malária, tanto nas áreas endêmicas como não-endêmicas, é sempre pensar na possibilidade da doença. Como a distribuição geográfica da malária não é homogênea, nem mesmo nos países onde a transmissão é elevada, torna-se importante, durante o exame clínico, resgatar informações sobre a área de residência ou relato de viagens de exposição ao parasita, como em áreas endêmicas (tropicais). Além disso informações sobre transfusão de sangue, compartilhamento de agulhas em usuários de drogas injetáveis, transplante de órgãos podem sugerir a possibilidade de malária induzida.

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial da malária é feito por meio do exame do sangue periférico ao microscópio óptico, que também permite a diferenciação entre espécies de plasmódios com base em critérios morfológicos. Há duas técnicas principais de preparo das amostras: a gota espessa (exame direto), que permite examinar um volume maior de sangue (aumentado assim a sensibilidade do exame), e o esfregaço, que permite definir a espécie com maior precisão. O limite de detecção da microscopia é de 5-20 parasitas por micro-litro de sangue. Embora a Organização Mundial da Saúde preconize o uso combinado de ambas as técnicas (não publicado), nos laboratórios de diagnóstico de malária no Brasil utilizam-se como rotina somente a técnica da gota espessa; o esfregaço é empregado excepcionalmente, geralmente para fins de pesquisa. A microscopia convencional é uma técnica observador-dependente, que exige um profissional bem treinado; em casos de baixa parasitemia, são comuns resultados falsos - negativos e erros de identificação de espécie. Por outro lado, infecções mistas podem passar despercebidas quando uma das espécies de plasmódio é muito mais abundante do que a outra.

As alterações laboratoriais mais comuns são anemia, discreta alteração de transaminases, podendo ter aumento de bilirrubinas (indireta), creatinina e hipoxemia, conforme a gravidade.

No sangue periférico de pacientes com malária *falciparum*, geralmente encontram-se somente trofozoítos jovens, que apresentam o formato típico de anel de sinete, e gametócitos. A esquizogonia eritrocitária ocorre essencialmente em vênulas pós-capilares das vísceras e músculos, e raramente os esquizontes são encontrados no sangue periférico. Nas hemácias infectadas, observam-se precipitados citoplasmáticos avermelhados conhecidos como granulações de Maurer. Outras características dos trofozoítos de *P. falciparum*, ainda que sem especificidade absoluta no diagnóstico de espécie, são: a presença de dois ou mais trofozoítos na mesma hemácia, o encontro de parasitas na periferia do citoplasma das hemácias (formas accolé ou appliqué) e de parasitas com dupla cromatina.

As hemácias parasitadas, quando comparadas às normais, não apresentam aumento de diâmetro. Os gametócitos de *P. falciparum* são típicos: são alongados e curvos, em forma de lua crescente ou de banana. Apresentam freqüentemente pigmento malárico em seu interior, ocasionalmente visto também em hemácias parasitadas por trofozoítos. Os gametócitos surgem no sangue periférico cerca de 10 dias depois do início dos acessos febris. As hemácias parasitadas por P. vivax têm geralmente diâmetro maior que as hemácias não-parasitadas. Todos os estágios sangüíneos do parasita são encontrados no sangue periférico. Os trofozoítos jovens, com forma de anel de sinete, são difíceis de distinguir daqueles de *P. falciparum*, mas os trofozoítos maduros têm geralmente um aspecto irregular, com extensões amebóides em seu citoplasma. As hemácias parasitadas por trofozoítos maduros, esquizontes e gametócitos apresentam manchas delicadas rosadas ou avermelhadas, facilmente identificadas em esfregaços sangüíneos corados de modo apropriado, conhecidas como granulações de Schüffner. Os gametócitos são ovais e ocupam quase toda a hemácia. Os gametócitos femininos coram-se mais intensamente que os masculinos, e apresentam núcleo mais compacto, geralmente em localização periférica. O pigmento malárico geralmente é abundante. Os gametócitos de *P. vivax* tendem a aparecer precocemente no curso das infecções maláricas.

Os trofozoítos jovens de *P. malariae* são semelhantes aos de *P. falciparum* e P. vivax, mas tendem a ser mais compactos e a ter seu citoplasma corado mais intensamente em azul. Os trofozoítos mais maduros podem assumir formas mais características, em faixa ou em cesto. Os grânulos de hemozoína são pouco abundantes,

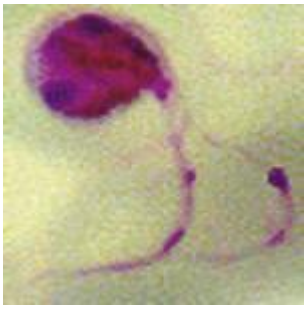
mas tendem a ser mais grosseiros do que nas demais espécies. Não se observa granulação de Schüffner, e as hemácias parasitadas têm o mesmo diâmetro das hemácias não-parasitadas. Os gametócitos assemelham-se aos de *P. vivax*, mas têm diâmetro menor.

Os aspectos mais característicos da infecção por *P. ovale*, espécie não encontrada no Brasil, são as deformidades que ocorrem nas hemácias parasitadas, que se tornam alongadas e apresentam a margem denteada, bem como a presença de granulação de Schüffner. Os gametócitos são semelhantes aos de *P. vivax* e *P. malariae*.

As alternativas à microscopia tradicional são a microscopia de fluorescência, a detecção de antígenos parasitários ou de anticorpos por técnicas imunológicas e a reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction, PCR). O PCR pode detectar parasitemias inferiores a cinco parasitas por microlitro de sangue, chegando ao limite teórico de 0,004 parasitas por microlitro de sangue, mas resultados falsos - negativos podem ocorrer nos casos em que há grande seqüestro de hemácias parasitadas no baço. Essas alternativas são de custo elevado, o que torna seu uso rotineiro.

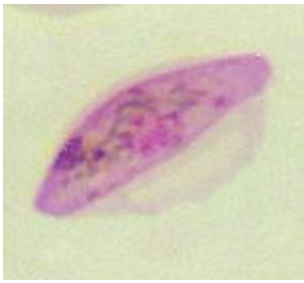
Desenvolveram-se recentemente fitas impregnadas com anticorpos para a detecção de antígenos de plasmódios, que são de fácil uso sem equipamentos de leitura. No entanto, ainda há sérias limitações ao seu emprego, como o custo elevado, a baixa sensibilidade e as dificuldades de diferenciação entre as espécies de plasmódio. Esses testes imunocromatográficos têm sensibilidade acima de 90% com parasitemias acima de 100 parasitas por microlitro de sangue, mas seu desempenho é insatisfatório nos casos de baixas parasitemias. A ausência de um método diagnóstico de alta eficácia e baixo custo torna obrigatória a repetição exaustiva dos exames frente a um paciente com sinais e sintomas característicos de malária.

Figuras



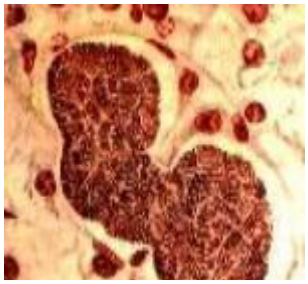
Exflagelação

(gametócito imaturo)



P. falciparum

(gametócito imaturo).



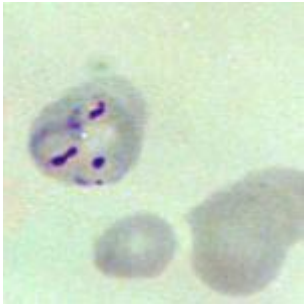
P. falciparum

(merozoítas saindo de esquizonte exoeritrocítico)

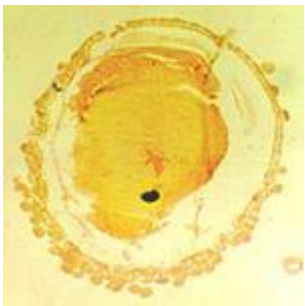
P. falciparum

(gametócito imaturo)

P. falciparum

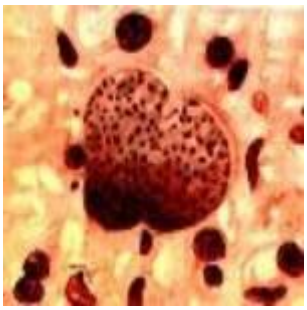


P. falciparum

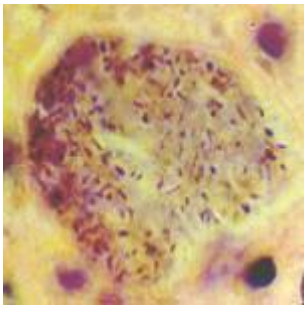


Oocisto no intestino médio do inseto

Esporozoíta



Esquizonte
exo - eritrócito



Esquizonte numa secção hepática

Tratamento

O tratamento da Malária depende da origem do paciente. As drogas são escolhidas conforme a espécie de Plasmodium, a gravidade da doença e a resistência regional aos antimaláricos. O objetivo primário do tratamento é a erradicação dos estágios assexuados sanguíneos do parasita. O objetivo secundário é eliminar os hipnozoítos (P. vivax e P. ovale) e os gametócitos, interrompendo a transmissão vetorial.

O tratamento farmacológico da malária baseia-se na susceptibilidade do parasita aos radicais livres e substâncias oxidantes, morrendo em concentrações destes agentes inferiores às mortais para as células humanas. Os fármacos usados aumentam essas concentrações.

A quinina (ou o seu isómero quinidina), um medicamento antigamente extraído da casca da *Cinchona*, é ainda usada no seu tratamento. No entanto, a maioria dos parasitas já é resistente às suas acções. Foi suplantada por drogas sintéticas mais eficientes, como quinacrina, cloroquina, e primaquina. É frequente serem usados cocktails (misturas) de vários destes fármacos, pois há parasitas resistentes a qualquer um deles por si só. A resistência torna a cura difícil e cara.

Ultimamente a artemisinina, extraída de uma planta chinesa, tem dado resultados encorajadores. Ela produz radicais livres em contacto com ferro, que existe especialmente na hemoglobina no interior das hemácias, onde se localiza o parasita. É

extremamente eficaz em destruí-lo, causando efeitos adversos mínimos. No entanto, as quantidades produzidas hoje são insuficientes. No futuro, a cultura da planta artemisina na África poderá reduzir substancialmente os custos. É o único fármaco antimalárico para o qual ainda não existem casos descritos de resistência.

Algumas vacinas estão em desenvolvimento.

Prevenção

Ainda não há uma vacina eficaz contra a malária, havendo apenas estudos de alcance reduzido sobre testes de uma vacina sintética.

A melhor medida, até o momento, é a erradicação do mosquito *Anopheles* que transmite o parasita *Plasmodium*, que causa a doença. Ultimamente, o uso de inseticidas potentes mas tóxicos, proibidos no ocidente, tem aumentado porque os riscos da malária são muito superiores aos do inseticida. O uso de redes contra mosquitos é eficaz na proteção durante o sono, quando ocorre a grande maioria das infecções. Os cremes repelentes de insetos também são eficazes, mas mais caros que as redes. A roupa deve cobrir a pele nua o mais completamente possível de dia. O mosquito não tem tanta tendência para picar o rosto ou as mãos, onde os vasos sanguíneos são menos acessíveis, enquanto as pernas, os braços ou o pescoço possuem vasos sanguíneos mais acessíveis. A drenagem de pântanos e outras águas paradas é uma medida de saúde pública eficaz.

Um avanço contra a malária

Para desenvolver novos quimioterápicos, é imprescindível entender os mecanismos que regulam o ciclo de vida do plasmódio. Portanto, agora, pesquisas de uma equipe do Departamento de Fisiologia do Instituto de Biociências (IB) da Universidade de São Paulo (USP) encontraram uma sólida pista desses mecanismos.

Ao estudar células de camundongos e de humanos infectadas com plasmódios, mostrou que o hormônio melatonina contido no hospedeiro parece responsável pela fina sincronia do ciclo de vida do parasita dentro do organismo.

E é justamente dentro das hemácias que o protozoário revela uma peculiaridade de seu ciclo de vida que dificulta muito o controle da infecção. Obedecendo a uma espantosa sincronia, os parasitas, praticamente todos ao mesmo tempo, amadurecem, multiplicam-se, atacam e rompem a membrana da célula infectada, abrindo o caminho para ganhar simultaneamente a corrente sanguínea e invadir células ainda sadias.

Foi preciso desvendar o mecanismo que rege o avanço orquestrado dos plasmódios. E por meio de estudos com células de camundongos e de humanos infectadas com plasmódios, a equipe evidenciou a relação entre a quantidade do hormônio melatonina presente nas células e a sincronia verificada em todas as fases do ciclo de vida do parasita.

A melatonina é um hormônio produzido durante a noite pela glândula pineal, num ciclo circadiano - repetido a cada 24 horas. Esse hormônio sincroniza diversas funções dos sistemas imunológico, nervoso e endócrino. Descobriu-se mais: que a melatonina é capaz de modular o ciclo do parasita.

A equipe também constatou que a sincronia do ataque do parasita pode ser quebrada se o ritmo de produção da melatonina for alterado - o que, em tese, deixa a infecção mais vulnerável e fácil de ser debelada. Quando se impediu a secreção desse hormônio em camundongos - por meio da retirada de sua glândula pineal - ou se ministraram a eles drogas que impedem o parasita de detectar a presença de melatonina, o ciclo de vida do protozoário foi totalmente alterado.

Para comprovar que a melatonina realmente acelera a infecção, a equipe conduziu experimento semelhante com uma cultura de células humanas. Contaminada com *Plasmodium falciparum* - a espécie do parasita da malária que mais comumente ataca o homem, essa cultura também recebeu doses gradativas de melatonina. Paralelamente, manteve como grupo de controle uma cultura de hemácias humanas contaminadas com a mesma espécie de plasmódio, mas não submetida a doses de melatonina.

O resultado foi exatamente o esperado: 24 horas depois de iniciado o tratamento com melatonina, as hemácias infectadas com *Plasmodium falciparum* tinham uma quantidade muito maior de parasitas no estágio final de esquizonte do que as do grupo de controle - prova de que a melatonina havia acelerado o desenvolvimento do parasita na hemácia.

Depois de reunir evidências de que o hormônio melatonina ditava o ritmo de amadurecimento do parasita em culturas de laboratório, os pesquisadores partiram para os experimentos *in vivo* com camundongos. O objetivo era determinar se a ausência de produção de melatonina pelo hospedeiro ou de percepção dela pelo parasita também teria alguma repercussão no ciclo de desenvolvimento da malária.

Então, retiraram a glândula pineal - o que paralisa toda a produção do hormônio - de camundongos e os infectaram com uma população de *Plasmodium chabaudi* , cujo ciclo de vida no hospedeiro é de 24 horas. Setenta e duas horas depois do início da infecção, a quantidade de parasitas no estágio inicial de anel era duas vezes maior nos camundongos que não produziam melatonina do que nos do grupo de controle, que mantinham a glândula pineal. Também se constatou que a quantidade de parasitas na fase de trofozoíto era muito menor nos animais incapazes de secretar o hormônio do que no grupo de controle. Ou seja, sem a melatonina do hospedeiro, o ciclo do parasita perde a sincronia.

Conclusão

A malária é considerada um problema de saúde pública em mais de 90 países, onde cerca de 2,4 bilhões de pessoas (40% da população mundial) convivem com o risco de contágio.

A transmissão se da de forma natural, que é mais comum em áreas rurais e semi-rurais, mas pode ocorrer em áreas urbanas, principalmente na periferia. A transmissão ocorre basicamente no interior das habitações, embora também possa ocorrer ao ar livre. É associada aos hábitos do indivíduo às condições de vida e de habitação e à situação econômica de região.

O controle da malária consiste na análise rigorosa de estudos epidemiológicos que envolvem soro-epidemiologia, avaliação clínica da população afetada e comportamento dos vetores locais. Após esses estudos, podem ser utilizadas medidas de controle como tratamento medicamentoso de todos os pacientes e portadores, diminuindo assim o risco de erro. A redução da população de mosquitos, o controle da migração e a destruição de suas larvas, considerando a resistência do vetor aos inseticidas, também constituem medidas de grande importância de combate à malária.

Portanto, é muito importante que, além de reduzir a população de mosquitos, pensarem sempre na possibilidade da doença, ter um diagnóstico precoce, ter profissionais capacitados para o diagnóstico laboratorial e clínico, devido a grande gravidade da doença.

Bibliografia

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Hematologia: Fundamentos e Prática. Edição Revista e Atualizada. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

FERREIRA, M.U.; NUNES, M. S. Diagnóstico e Tratamento. 1.ed.vol.10, jan. 2005.

TUON, Felipe Francisco. Malária. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br / conteúdos/ revisões>. Acesso em: 18 de julho de 2011.

Malária. Disponível em: <http://www.inf.furb.br/sias/parasita/textos/malaria.htm>. Acesso em: 19 de julho de 2011.

Malária. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/malaria>. Acesso em: 19 de julho de 2011.

Plasmodium sp. Diaponível em: <http://www.ufrgs.br/parasite/siteantigo/imagensatlas/ protozoa/plasmodium.htm>. Acesso em: 18 de julho de 2011.

Ferreira, Pablo. Malária. Disponível em: <http://www.portalsaofrancisco.com.br /alfa/malaria/índex.php>. Acesso em 26 de julho de 2011.

Um avanço contra a malária. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/?art =1144&pg=1&ig=>. Acesso em: 26 de julho de 2011.

Plasmodium falciparum. Disponível em: http://estudmed.com.sapo.pt/trabalhos /malaria_5.htm>. Acesso em: 18 de julho de 2011.

O seqüenciamento dos genomas do *P. falciparum*, do *A. gambiae* e algumas de suas implicações no controle da malária humana. Disponível em: <http://www.cff.org.br /sistemas/geral/revista/pdf/84/genomas.pdf>. Acesso em 26 de julho de 2011.

CAMARGO, E. P. Malária, Maleita, Paludismo. Ciência e Cultura. Vol 55, n°1. São Paulo. Janeiro. 2003. Disponível em:< http://cienciaecultura.bvs.br.>. Acesso em: 18 de agosto de 2011.

Disponível em:<http://www.mepha.pt/malaria/pages/malaria.aspx>. Acesso em: 19 de agosto de 2011.