

## Malária: aspectos gerais e principais alterações hematológicas – uma revisão

Malaria: General aspects and main hematological alterations - a review

Ana Caroline Vieira Dos Reis

**Resumo:** A malária é uma doença causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*. Quatro espécies são descritas como agentes causadores da malária: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*. É uma doença transmitida principalmente pela picada de mosquito do gênero *Anopheles*. Pode manifestar-se como malária não complicada e malária complicada, sendo que para esta última se desenvolver depende da vulnerabilidade do hospedeiro e grau de parasitemia. Pacientes com malária geralmente apresentam em seu hemograma anemia normocítica e normocrômica e alguns portadores podem apresentem plaquetopenia. O diagnóstico geralmente é feito pela realização do exame “gota espessa”, podendo utilizar outros métodos para fechar diagnóstico. O tratamento se tornou mais complicado em razão da resistência aos antimaláricos, por isso geralmente usa-se dois diferentes tipos de drogas para o seu tratamento.

Palavras chave: Malária; Malária e hemograma; Malária complicada.

**Abstract:** Malaria is a disease caused by the protozoan of the genus *Plasmodium*. Four species are described as agents causing malaria: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale*. It is a disease transmitted mainly by the mosquito bite of the genus *Anopheles*. It may manifest as uncomplicated malaria and complicated malaria, and for the latter to develop depends on the host's vulnerability and degree of parasitemia. Patients with malaria usually present in their blood count normocytic and normochromic anemia and some patients may present with thrombocytopenia. The diagnosis is usually made by performing the "thick drop" test, and other methods can be used to close the diagnosis

## 1 INTRODUÇÃO

O termo malária teve origem no início do século XIX, entretanto a enfermidade foi citada desde a era pré-cristã por Hipócrates, que conhecia a doença como paludismo, febre palustre, impaludismo, maleita ou sezão (NEVES, 2005). O protozoário do gênero *Plasmodium* é o responsável por causar a malária. Nos seres humanos, quatro espécies têm sido descritas como agente causador desta doença: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale* (DE SOUZA; RILEY, 2002; NGOUNGOU; PREUX, 2008).

A Organização Mundial da Saúde (2018) estimou que no ano de 2017 houve 219 milhões casos de malária em todo mundo, com 435.000 mortes. É uma doença que atinge regiões tropicais e subtropicais e está associada principalmente a países subdesenvolvidos. É considerada um grave problema de saúde pública, sendo considerada a quinta maior causa de morte por doença infecciosa, ficando atrás apenas de doenças respiratórias, diarreicas, AIDS/HIV e tuberculose (CORREA, 2012).

As maiores ocorrências de Malária são registradas na África, Sudeste Asiático, e Américas do Sul e Central. Dentre essas áreas, a maior parte dos casos são registradas na África Subsaariana (OMS 2016).

Na América do Sul, o Brasil era o país que mais concentrava casos de malária no ano de 2015. Já em 2016, foi a Venezuela quem mais registrou casos desta doença. A Amazônia é considerada região endêmica no Brasil, envolvendo principalmente os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins. Os principais fatores que favorecem a transmissão nestas regiões é o calor, umidade e índices pluviométricos altos, os quais favorecem a proliferação do vetor. Fora da região amazônica, os estados de São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro são os Estados que mais apresentam notificação fora da região amazônica (GOMES et al., 2018).

No Brasil, as espécies que causam malária são: *P. vivax*, o *P. falciparum* e, eventualmente, *P. malariae*. A transmissão se dá principalmente pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, mas pode ser transmitida também por transfusão sanguínea, compartilhamento de seringas e agulhas e de forma congênita. A doença se manifesta com febre que dura de 3 a 4 horas, calafrios, mal-estar, cefaleia, náuseas e dores articulares. Após um ou dois dias os sintomas retornam e podem ficar por semanas até o paciente não-tratado se curar

espontaneamente ou ir a óbito por complicações renais, pulmonares e cerebrais (MIOTO; GALHARDI; AMARANTE, 2012).

A relação hospedeiro (vulnerabilidade) e o *Plasmodium* spp (espécie infectante e densidade parasitária) pode ser determinante para indicar a gravidade da malária. Os grupos de maiores riscos são indivíduos imunossuprimidos, gestantes e crianças. O *Plasmodium falciparum* é o principal responsável por causa a malária grave que em altas parasitemias pode ocasionar a hipoglicemia, acidose láctica, sepse pelo *Plasmodium* que pode evoluir para disfunção múltipla de órgãos e sistemas, ocasionando o óbito do paciente (GOMES et al., 2011).

## **2. MÉTODOS**

O presente estudo foi realizado a partir de revisão da literatura, utilizando os seguintes descritores malária (Malária), malária sistêmica (Systemic malaria), malária e fisiopatologia (Malaria and pathophysiology), malária e alterações hematológicas (malaria and haematological alteration). Os artigos foram pesquisados na base de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (*U. S. National Library of Medicine*). Além da utilização de artigos, também foram usados livros como parte integrante do levantamento bibliográfico.

## **3. MALÁRIA E SEUS ASPECTOS**

### **3.1 Malária e Transmissão**

A malária pode manifestar-se na forma não complicada e complicada. A forma complicada ocorre principalmente pelo *P. falciparum* e causa diversas alterações como anemia grave, acidose metabólica, insuficiência renal aguda, edema pulmonar e síndrome da angústia respiratória no adulto, alteração na hemostasia e malária cerebral (TUON 2010).

Os protozoários invadem os eritrócitos, causando deformação na membrana celular, com alteração das propriedades de transporte, exposição de antígenos de superfície e inserção de proteínas derivadas do microrganismo. As hemácias infectadas pelo parasito, apresentam protruções eletrodensas em sua superfície, que facilita a aderência destes às células endoteliais de vênulas e capilares de diversos órgãos, como cérebro, rins, pulmões. O *Plasmodium* possui adesinas que causam o fenômeno da citoaderência a qual é a principal responsável das

complicações da 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 (CORREA, 2012).

O *P.falciparum* pode acometer a região ocular, que geralmente se manifesta junto ao comprometimento cerebral. As alterações mais frequentes são: hemorragias retinianas, edema de papila e exsudatos algodinosos. Pode ocorrer alterações mais caras, como amaurose, neuralgia do trigêmeo, ceratite por Herpes simplex, paralisia do nervo oculomotor e cegueira cortical (SOARES et al., 2016).

A transmissão ocorre quando o mosquito do gênero *Anopheles* infectado pica o homem, inoculando junto com a saliva os esporozoítas (forma infectante) na saliva. Alguns esporozoítas são destruídos por células do sistema mononuclear fagocitário enquanto outros conseguem penetrar nos hepatócitos e realizar o processo de esquizogonia (multiplicam por divisão múltipla), originando os esquizontes teciduais. Após 5 a 16 dias, dependendo de cada espécie, cada esquizonte dá origem a milhares de merozoítas, os quais penetram nos capilares hepáticos e conseguem invadir os eritrócitos. Dentro dos eritrócitos, eles se transformam em trofozoítas, os quais crescem e sofrem divisão nuclear passando a esquizontes sanguíneos que, após esquizogonia, originarão novos merozoítas, em número de 8 a 32, dependendo da espécie. Há, então, uma ruptura das células infectadas, com liberação dos merozoítas que irão reiniciar o ciclo, justificando os paroxismos febris (GOMES et al, 2011).

### **3.2 Principais Alterações hematológicas**

A anemia é uma das complicações mais frequentes da malária, que ocorre por consequência direta ou indireta da destruição dos eritrócitos pelo *Plasmodium*. Especialmente em gestante e crianças o quadro de anemia pode se apresentar de maneira mais grave uma vez que os índices de hemoglobina geralmente apresentam-se mais baixos que em um adulto normal. Outro fator que pode agravar a anemia é o estado nutricional, infecção pelo vírus HIV, infecção helmínticas e bacteremia (SIQUEIRA et al., 2014).

A anemia causada pelo *Plasmodium* é normocítica e normocrômica, entretanto é comum anemia associada á malária ser microcítica e hipocrômica, uma vez que nas regiões holoendêmicas é comum a deficiência de ferro. Essa anemia ferropriva pode conferir proteção

relativa a malária, uma vez que dados provenientes da África Ocidental, sugerem que indivíduos com anemia ferropriva e portadores do *P. falciparum* têm menor susceptibilidade de desenvolver os sintomas da malária. Entretanto, uma vez corrigida a anemia ferropriva pode aparecer sintomas de parasitemia pelo protozoário (CARDOSO et al., 1992).

A anemia causada pelo *P. falciparum* se desenvolve 48 horas após o início da febre. Após o início do tratamento há um declínio do hematócrito, em razão de reidratação do portador. Sabe-se que há diversos fatores que causam a anemia por este protozoário, como: (MENDENEZ; FLEMING; ALONSO 2000).

**Ruptura de hemácias infectadas:** A gravidade da anemia aguda em crianças e adultos tem relação com a densidade da parasitemia e a ruptura das hemácias parasitadas, sendo o mecanismo inicial da anemia (MENDENEZ; FLEMING; ALONSO 2000).

**Fagocitose de glóbulos vermelhos infectados e não infectados:** Em resposta a infecção por malária, há uma hiperatividade de macrófagos no sistema reticuloendotelial, que causa fagocitose de hemácias parasitadas e não parasitadas. A remoção de hemácias circulantes não parasitadas é um dos mecanismos mais importantes para a causa da anemia persistente ou agravante nas semanas seguintes após infecção por malária (MENDENEZ; FLEMING; ALONSO 2000).

**Hiperesplenismo:** O baço tem papel fundamental para a depuração da parasitemia por malária, pois filtra os glóbulos vermelhos infectados da circulação, 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 anemia grave (MENDENEZ; FLEMING; ALONSO 2000).

**Produção reduzida de eritrócitos:** As causas da eritropoiese anormal por *P. falciparum* são incertas. Estudos demonstram que está ligado principalmente a níveis elevados circulantes de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , interferon gama (IFN- $\gamma$ )). Níveis elevados de TNF- $\alpha$  aumentam a eritrofagocitose e diminuem a produção da eritropoetina, o que causa a supressão da eritropoiese (CORREA, 2012).

Além da anemia, ocorre também a trombocitopenia, que não é considerado um biomarcador para a gravidade da malária. A supressão da medula óssea, destruição das plaquetas por anticorpos, fagocitose de plaquetas, adesão ao endotélio ativado e interações com eritrócitos parasitados e leucócitos levando ao sequestro destes agregados são fatores que levam a redução destas na circulação (QUINTANILHA, 2017).

### **3.3 Diagnóstico e Tratamento**

O método padrão ouro para diagnosticar a malária é o exame microscópico da gota espessa ou o próprio esfregaço delgado (distendido). Esta metodologia permite a identificação da espécie do plasmódio, intensidade da parasitemia e estágio de desenvolvimento, se realizado por um microscopista. O grau de parasitemia é essencial para a detecção do plasmódio. Em condições ideais é possível detectar de 10 a 20 parasitas por cada microlitro de sangue. Além da gota espessa, podem ser realizados exames complementares, porém de custos mais elevados, como: PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), Elisa e testes rápidos para a detecção de componentes antigênicos de plasmódio (ex.: Optimal-IT e ICT P.f./P.v.) (PAZ; SANTIAGO, 2015).

O tratamento da malária envolve diferentes medicamentos em diferentes regimes terapêuticos e duração variável. Atualmente há uma certa resistência aos antimaláricos, devido á seu uso indiscriminado. Com o objetivo de combater a malária é essencial a identificação precoce do plasmódio e o uso de dois antimaláricos diferentes a fim de intervir em pelo menos duas fases distintas do ciclo do plasmódio (FREITAS et al., 2007).

Para a escolha do esquema de tratamento adequado considera-se, além da espécie parasitária, peso corporal do paciente, idade, presença de gestação e evolução da doença. Geralmente, os antimaláricos mais utilizados são: cloroquina, sulfato de quinina, mefloquina, primaquina, doxiciclina e artesunato de sódio (FREITAS et al., 2007).

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A malária é ainda um grave problema de saúde pública em países subdesenvolvidos que exige maior atenção quanto à sua profilaxia. O diagnóstico precoce é essencial para o

tratamento adequado com maiores chances de cura e assim, evitar a evolução para a malária complicada que pode levar muitas vezes ao óbito do portador.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARDOSO, MA et al. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia. **Rev. Saúde Pública**, V. 26, n. 3, 1992 , 161-166;
- CORREA, TS. Malária e suas principais complicações: aspectos fisiopatológicos 2012. Monografia (Farmacia) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma;
- DE SOUZA, JB.; RILEY, EM. Cerebral malaria: the contribution of studies in animal models to our understanding of immunopathogenesis. **Microbes Infect.** V. 4, 2002 291–300;
- FREITAS, LF 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 , 2007, p.2285-2294
- GOMES, AP, et al. A infecção pelo gênero Plasmodium: epidemiologia, profilaxia e controle no Brasil. **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde** v. 30, n. 2. 2018. 47-58.
- GOMES, AP, et al. Malária grave por Plasmodium falciparum. **Rev Bras Ter Intensiva** V. 23, n. 3. 2011. 358-369.
- MENENDEZ, C., FLEMING, A. F.; ALONSO, P. L. Malaria-related Anaemia. *Parasitology Today*, V. 16, n 11, 2000. 469–476.
- MIOTO, LD; GALHARDI, LCF; AMARANTE, MK. Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. **Biosaúde**. V. 14, n. 1, 2012 42-53.
- NEVES DP. Parasitologia Humana. 11º edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.
- NGOUNGOU, EB; PREUX, PM. Cerebral malaria and epilepsy. **Epilepsia**. V. 49 2000: 19–24
- PAZ, ERS.; SANTIAGO, SB. Diagnóstico de Malária – A Importância da Habilidade em Microscopia, **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**. V. 1, n. 1, 2015 1-12
- QUINTANILHA, IGA. Avaliação do papel da heme oxigenase na plaquetopenia e na injúria pulmonar aguda durante a malária experimental murina. 2017. Tese - INSTITUTO OSWALDO CRUZ, Rio de Janeiro.
- SIQUEIRA, AM et al. Influence of age on the haemoglobin concentration of malaria-infected patients in a reference centre in the Brazilian Amazon. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, V. 108, n. 5, 2014 569-576.
- SOARES, NS et al. Malária e suas repercussões oftalmológicas. **Rev Med Saude Brasilia**, V. 5, n. 1, 2016. 90-100



TUON, FF. *Malária*. 2010

<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2701/malaria.htm> <acesso em: 02/05/2019>

World Health Organization. World Malaria Report (WHO, 2016).

World Health Organization. World Malaria Report (WHO, 2018).