

Tese de Mestrado / 6º ano de Medicina Integrado Medicina



A Importância Do Conhecimento Clínico E Epidemiológico Da Malária nos Países Não Endémicos: Perspectivas Futuras Para Europa.

Tese de Mestrado/6º Ano de Medicina Integrado em Medicina

Paula Augusto Baio

Orientador: Professor Dr. Carlos Lopes

Junho de 2011

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos e adorados Pais, **Sadjo Baió e Catarina Augusto Baió** Pelo amor, dedicação, motivação em todas as fases da minha vida.

Ao meu amado marido **João Ribeiro**, que esteve presente nos bons e maus momentos desta difícil jornada, e também por ser a minha fonte de inspiração.

Ao meu pequeno rebento **Homar Ribeiro**, a quem muitas vezes não pude dar a atenção merecida.

AGRADECIMENTO

A **Deus** Por tudo que sou e serei no futuro.

Ao meu orientador Professor Doutor **Carlos Lopes**, pelo seu profissionalismo, competência e disponibilidade.

As minhas colegas e amigas **Elizabete e Sonia** pela sua disponibilidade tanto a nível pessoal como profissional.

RESUMO

Baió PA. A importância do conhecimento clínico e epidemiológico da malária em países não endêmicos/ Perspectivas futuras para Europa [Dissertação de mestrado]. Porto: Instituto de Ciência Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto 2011.

A malária apesar de ser uma doença muito antiga. Contudo só em 1812 é que um médico francês, Charles Luís Alphonse Laveram, descobre o agente causador da doença que apelidou de *Plasmodium*; e em 1890 o médico Britânico Ronald Ross e o Italiano Batista Grassi concluíram num dos seus estudos que o *Plasmodium* é transmitido ao homem pela picada do mosquito *Anopheles Fêmea*¹.

A maioria dos casos de malária está centrada nas regiões tropicais e subtropicais, na qual os países Africanos são os mais atingidos, em destaque, a África subsaariana. Estima-se que 40% da população mundial vive em regiões endémicas, destas 300 a 500 milhões são infectados anualmente e 1.5 milhões de morte por ano(80% Africa) (WHO 2009).

Este trabalho de revisão bibliográfica tem como objectivo reforçar, alertar e sensibilizar a comunidade médica em geral sobre a clínica e a epidemiologia da malária, visto ser uma das mais trágicas patologias em todo mundo, com grande impacto sobre milhões de pessoas, constituindo um grave problema de saúde pública nos países afectados e que no futuro próximo, a custa do aumento de casos importados, das alterações climáticas e caso de malária de “aeroporto”, poderá atingir vários países incluindo a Europa.

Palavras chave: malária, casos importados, epidemiologia da malária, adaptabilidade do ciclo do parasita.

ABSTRACT

Baio PA. The importance of clinical and epidemiological knowledge of malaria in endemic countries not / Future Prospects for Europe [MA thesis]. Porto: Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar, University of Porto 2011.

Malaria despite being a very old disease, only in 1812 that a French physician Charles Louis Alphonse Laveram, discovers the disease-causing agent that has called Plasmodium and in 1890 the British physician Ronald Ross and Italian Batista Grassi concluded in their studies Plasmodium is transmitted to humans by the bite of female Anopheles gnat¹.

Most malaria cases are centered in tropical and subtropical regions, in which African countries are the hardest hit, especially in Sub-Saharan Africa. An estimated 40% of world population live in endemic regions, these 300 million to 500 million are infected annually and 1.5 million deaths per year (80% Africa) (WHO 2009).

This literature review aims to strengthen, alert and sensitize the medical community in general on the clinical and epidemiology of malaria, since it is one of the most tragic disease worldwide, with major impact on millions of people, constituting a serious problem public health in affected countries and in the near future, the expense of increase of imported cases, climate change and malaria case of an airport, could reach several countries including Europe.

Keywords: malaria, imported cases, the epidemiology of malaria, the adaptability of the parasite cycle.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição da malária no mundo.....	4
Figura 2: Distribuição de espécies de <i>Anopheles</i> no mundo.....	5
Figura 3: Distribuição de casos de malária <i>P.falciparum</i> importada para Europa	9
Figura 4: Viajante, regiões e origem da infecção de malária por <i>P.Falciparum</i>	9
Figura 5: Sintomatologia nos pacientes com malária por <i>P. Falciparum</i>	10
Figure 6: Origem de casos de malária por <i>P. Vivax</i> importada para Europa.....	11
Figura 7: Antigas áreas endêmicas de malária em Portugal.....	14
Figura 8: Casos importados de malária, por distrito, em Portugal.....	18
Figura 9: Pessoas infectadas com malária (casos importados) em Portugal.....	19
Figura10: Presenças e ausências de <i>Anopheles Atroparvus</i> em Portugal.....	21
Figura 11: Ciclo de vida do mosquito	22
Figura 12: Ciclo de vida do parasita.....	24
Figura13: Tipo de malária e suas consequências.....	33
Figura 14: Novo metodo para matar as larva.....	35
Figura15: Desenvolvimento da vacina RTS,S.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Casos de malária por <i>P. Falciparum</i> entre os imigrantes e os viajantes europeus.....	8
Tabela 2: Motivo de viagem aos países endêmicos.....	8
Tabela 3: Países Europeus mais afectados com malária por <i>P. Vivax</i>	12
Tabela 4: Fármacos usados no tratamento de malária por <i>P. Vivax</i> na Europa.....	13
Tabela 5: Malária por <i>P. Falciparum</i> importados para Portugal.	15
Tabela 6: Casos de malária em Crianças nos hospitais.....	16
Tabela 7: Casos de malária importada na região do norte de Portugal.	16
Tabela 8: Malária importada no centro de Portugal.	17
Tabela 9: Malária importada para Lisboa e Vale do Tejo.....	17
Tabela 10: Distribuição de casos de malária importada para o Alentejo.....	17
Tabela 11: Casos de malária importada outras regiões de Portugal.	18
Tabela 12: período de incubação, seletividade eritrocitária e ciclo de hemólise.....	25
Tabela 13: Tipo de malária e suas consequências.....	26
Tabela 14: Critérios de Malária complicada.....	27
Tabela 15: exames laboratoriais específicos.....	28
Tabela 16: Exames Inespecíficos.....	29
Tabela 17: Alteração de tamanho das formas evolutivas dos <i>Plasmodium</i>	30
Tabela 18: fármacos mais usados e os seus mecanismos de acção.....	31
Tabela 19: Fármacos antimaláricos: vantagens e desvantagens	32
Tabela 20: Desenvolvimento da vacina RTS, S.....	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACT- Artemesdina.

AL - Artemeter e Lumefantrina.

DDT - Diclorodifeniltricloroetano.

DGS - Direcção Geral Saúde.

p DHL- Desidrogenase do lactato específica do parasito.

°C- Grao Célcio.

CDC- *Centers for Disease Control and Preventiocetra.*

CISM – Centro de Investigação em Saúde de Manhiça.

Etc –Etecetra.

GAMA-GT- Gama Glutamil transpeptidase.

GSK - GlaxoSmithKline.

INE – Instituto Nacional de Estatística

Kg – Quilograma.

mg/dL – Miligrama por decilitro.

ml – Mililitro.

mm3 – Milimitro cúbico.

mmol/L – Milimol por litro.

MQ – Amodiaquina.

MTILD- Mosquiteiros tratados com insecticida de longa duração.

No - Número.

OMS- Organização Mundial de Saúde.

OMT- Organização Mundial do Turismo.

PCR - Reacção em Cadeia da Polimerase .

PIB -produto interno Bruto.

Séc. -século.

SP - Sulfadoxina-primetamina.

g/L ,Grama por decilitros.

TRD- Taste rápido de diagnóstico

TropNetEurop *European Network on Imported Infectious Disease Surveillance*

, *teste rápido de diagnóstico,*

WHO- World Health Organization

WHOPES - World Health Organization Pesticides Evaluation Scheme

SUMARIO

II Introdução.....	2
II – Epidemiologia.....	4
II.1 Países Europeus.....	6
II. 2 Casos importados para Europa.....	7
II. 2.1 Casos de Malária por <i>P. Falciparum</i> Importada paraEuropa.....	7
II. 2.2 Casos de Malária por <i>P. Vivax</i> Importada para Europa.....	10
II. 3 Portugal.....	13
II.3.1 Casos importados para Portugal.....	15
III- Alteração Climática.....	20
III.1 Europa.....	20
III. 2 Portugal.....	20
IV-CICLO DE VIDA	22
IV. 1 Ciclo de Vida de Anopheles.....	22
IV. 2 Ciclos de vida do parasita.....	23
V-Clinica.....	25
V.1-Malária Não Complicada.....	25
V.2-Malária Complicada.....	26
VI- Exames Complementares.....	28
VI.1-Diagnostico Laboratorial.....	28
VII-Tratamento.....	31
IX- Prevenção.....	33
IX.1-Controle de vectores.....	34
IX. 2-medicamentos profiláticos.....	35
IX.3 Vacinação	35
IX.4-Condicoes Socioeconómica /pobreza.....	38
IX. 5-Outros métodos.....	38
X. Conclusão.....	39
XI. Bibliografia.....	40

II - Introdução

A malária é considerada uma das doenças mais antigas do nosso planeta, a prova disso está nos vários trabalhos realizados na antiguidade, com objetivo de descobrir o agente e o tratamento desta doença.

O ano de 1630 foi considerado o início da descoberta do tratamento da malária, depois de Francisco Lopes ter usado a casca do Quinina para o tratamento desta doença e em 1640 o Espanhol Huan Del Vego usou a tintura da casca da cinchona para tratar com sucesso a malária. Décadas depois, o Italiano Giovanni Maria Lancisi, em 1717 renomeou o paludismo de malária, significando “maus ares”. Dois séculos mais tarde, o Charles Luís Alphonse Laveram, um médico militar Francês (Prémio Nobel da Fisiologia e Medicina, em 1907), na tentativa de descobrir o agente causador da malária, dedicou parte da sua carreira a trabalhar nesta área, e finalmente em 1812 descobre o agente causador da doença que apelidou de *Plasmodium*. E em 1820 os franceses, Pierre Pelletier e Joseph Caventou, isolam o quinino em Paris¹.

Décadas mais tarde, isto é em 1890, em continuidade do trabalho de Laveram e seus seguidores, o médico britânico Ronald Ross e o italiano Batista Grassi, ao encontrarem a forma de parasita da malária no interior de um mosquito que havia se alimentando de sangue de um portador, concluíram que o *Plasmodium* é transmitido ao homem pela picada do mosquito *Anopheles Fêmea*. O que significa que, a infecção começa quando o mosquito inocula esporozoítos dos plasmódios a partir de glândula salivar durante a hematofagia^{1,2}.

Essa transmissão, que além de ser por picada de um mosquito *Anopheles fêmea*, ela também pode ser por via vertical, por transfusão sanguínea, transplante de órgão, troca de agulhas entre os toxicodependentes³.

Posteriormente, depois de vários estudos científicos mais aprofundados, a malária foi considerada uma doença infecciosa causada por um parasita da classe de Sporozoea, da ordem Eucoccidiida, da família de Plasmodiidae, pertencendo o gênero *Plasmodium*, do filo apicomplexa, intracelular obrigatório, com reprodução sexuada e assexuada².

Neste momento são conhecidas mais de 156 espécies de *Plasmodium*, mas apenas quatro deles foram reconhecidos como causadores de doença no homem, nomeadamente, *Plasmodium Falciparum*, *Plasmodium Vivax*, *Plasmodium Ovale* e *Plasmodium Malariae*; e foram estudados mais de 350 espécies de mosquitos do gênero *Anopheles*, das quais 50 são consideradas bons transmissores de malária, destacando o *Anopheles Gambiae*⁴.

Esta doença que muitas vezes é apelidada de maleita, impaludismo ou paludismo, apesar de ser considerada uma das doenças mais antigas, dos incontáveis trabalhos científicos desenvolvidos e do uso de novas tecnologias para tratar e prevenir a propagação da doença, ela continua a prevalecer como um dos maiores problemas de saúde pública nos países endêmicos, em resultado de vários factores, nomeadamente: resistência do *Plasmodium* aos antimaláricos, fácil adaptação do protozoário às alterações climáticas, complexidade do ciclo de vida do *Plasmodium*, falta de conhecimento epidemiológico, pobreza, aumento do fluxo migratório e turismo. Como consequência, temos o aumento de casos importados em regiões não endêmicos e possíveis reintrodução de malária³.

Segundo o relatório anual da Organização Mundial da Saúde (OMS), a malária é endêmica em 109 países, isto é, mais 3,2 bilhões de pessoas vivem em regiões endêmicas de paludismo (40% da população mundial), na qual 45 países pertencem ao continente africano. Em termos percentuais, isto significa que 86 % de todos os casos de malária ocorrem nos países africanos, 9% no sudoeste asiático e 3% nas regiões do mediterrâneo oriental (WHO 2009).

II - Epidemiologia

A maioria dos casos endêmicos de malária está centrada nas regiões tropicais, nas subtropicais e temperadas com altitudes inferiores a 1500 metros cúbicos. Destes, os países africanos são os mais atingidos principalmente a África subsaariana. É de sublinhar que, no continente africano, residem mais de 889 milhões de habitantes, dos quais 500 milhões vivem na África subsaariana. E nessa região, a malária é a primeira causa de morte em crianças com menos de cinco anos, onde a cada 30 a 40 segundo morre uma criança com malária³.

Outras regiões do globo atingidas com malária são a região central e norte da América do Sul, e continente Asiático (quase todo subcontinente Indiano, Médio Oriente, Irão, Ásia Central, Sudoeste Asiático, Indonésia, Filipinas e sul da China)⁴.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que, anualmente são infectados 300 a 500 milhões de pessoas em todo mundo, das quais 1,5 milhões acabam por morrer (a maioria são crianças com menos cinco anos e grávidas) principalmente por falência de órgãos vitais como o fígado, os rins, os pulmões, e o cérebro. Destas, aproximadamente 80% das mortes ocorrem nos países Africanos e 15% ocorrem na Ásia (WHO 2008).

Distribuição da Malária no Mundo

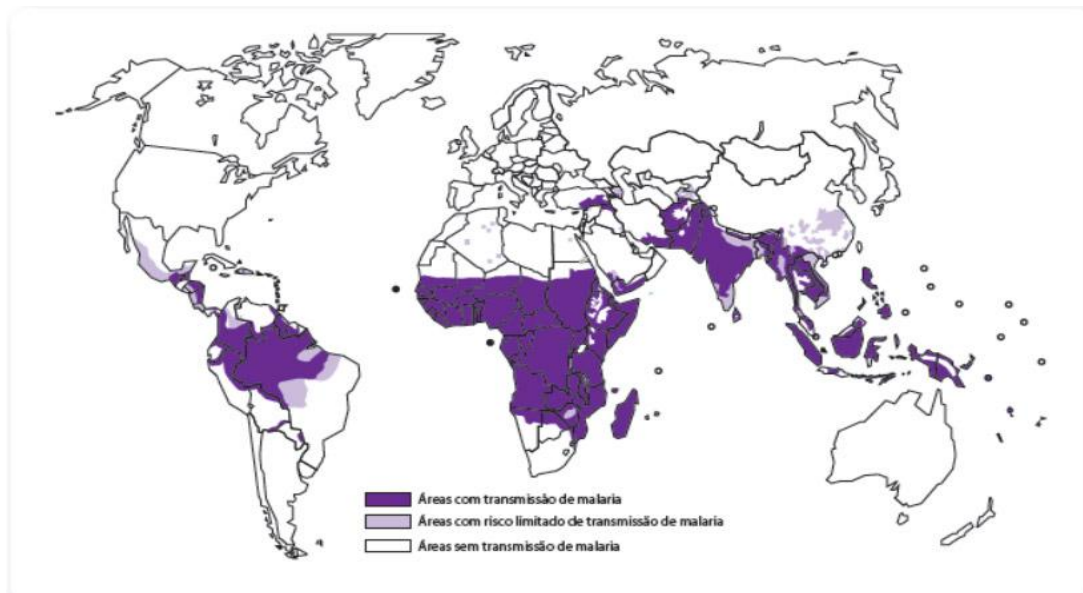


Figura1: Fonte, Organização Mundial da Saúde (OMS) 2008.

Distribuição do Mosquito Anopheles no mundo.

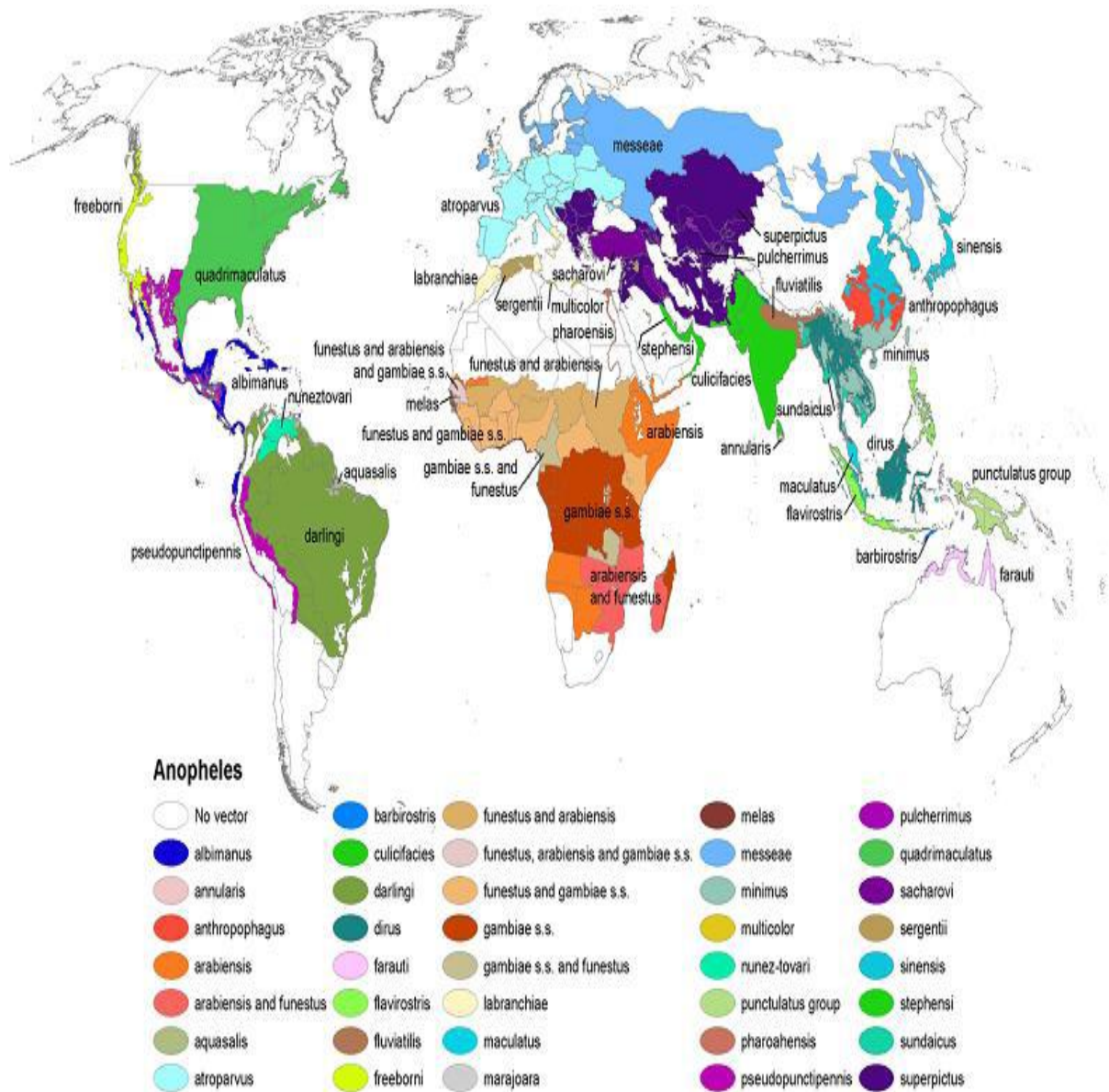


Figura 2 – Distribuição de espécies de *Anopheles* no mundo. Fonte, WHOPES 2005.

II. 1 Países Europeus

No passado a malária era endêmica em toda a Europa, chegando a atingir uma taxa de mortalidade bastante elevada, principalmente em Itália, Espanha e em Portugal; Em 1930 deu-se o início do combate à malária em toda a Europa ^{4,10}.

No final do século XIX e início do Sec. XX a Grécia foi o país da Europa com maior número de casos de malária, chegando a atingir 1-2 milhões de novos casos por ano (era a 3ª causa de morte). Antes do início da campanha em Itália eram contabilizadas 300.000 casos e 20.000 mortes de malária por ano; e em Espanha havia 400.000 casos e 1.700 óbitos de malária por ano ^{4,8}.

A partir da segunda metade do séc. XIX, a malária desapareceu no norte da Europa, e começa a declinar no centro, onde acaba por desaparecer no final da primeira guerra mundial, tudo à custa de melhoria das condições de drenagem e ao cultivo de zonas pantanosas e alagadas¹⁰. Porém, a malária permanecia endêmica no sul da Europa, e a erradicação nesta região só foi possível, depois de terem ampliado a campanha antimalárica multifacetada, envolvendo uso de DDT. Por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) só em 1975 declarou oficialmente a malária como erradicada da Europa. (WHO 1978).

Com este sucesso da campanha contra a malária na Europa, a OMS decide criar um programa de erradicação da doença, assente em três pilares: combate ao mosquito por meio de DDT, melhoria das condições sanitárias gerais e tratamento das pessoas em todos os países endêmicos. No entanto, o programa não teve o sucesso esperado, havendo mesmo resultados contraditórios que se traduziram no aumento de casos de malária, o que se deveu a: alto custo financeiro, os países mais pobres não receberam ajuda, aumento da proliferação do parasita. por isso a OMS viu-se obrigada a fazer uma revisão da estratégia global de erradicação da malária⁴.

Mas é de salientar que, apesar da malária não existir sob a forma de endemia severa, continuam a existir surtos de epidemia da doença em alguns países Europeus, nomeadamente Armênia, Azerbaijão, Geórgia e Turquia, (WHO, 2006).

II. 2 Casos importados para Europa

Nos últimos anos têm aumentado os casos de malária importada nos países Europeus, tudo à custa do aumento da imigração, ao aumento das viagens dos Europeus aos países endêmicos, (motivos profissionais, visita familiares ou amigos, turismo), ao intercâmbio estudantil. Agora, a crise económica mundial e a recente crise política no norte da África estão a obrigar ao aumento de mobilização populacional, isto é aumento de número de refugiados e/ou imigrantes legais e ilegais em alguns países da Europa, principalmente Itália (40.000 refugiados) e Turquia.

De acordo com a Organização Mundial do Turismo (OMT), aproximadamente 800 milhões de pessoas por ano atravessam as fronteiras internacionais, destas são notificados cerca de 10.000 a 30.000 casos de malária importadas para Europa. Entretanto, apesar de a malária ser uma doença de notificação obrigatória em todos os países Europeus, e de existirem varias redes e instituições a controlarem casos de malária importada, as estimativas confiáveis de todos os casos importados são difíceis de obter ^{12,13}.

A *European Network on Imported Infectious Disease Surveillance (TropNetEurop)* é uma das muitas redes criadas para notificar casos de malária importadas para Europa. É uma rede electrónica criada em 1999, que tem como objetivo interligar o conhecimento clínico e epidemiológico de doenças infecciosas importadas para Europa e por fim servir de plataforma de pesquisas multicêntrica. Esta rede tem 46 centros clínicos distribuídos em 16 países europeus e cobre aproximadamente 10% de todos os pacientes vistos na Europa. Em média, notifica 11.000 casos/ano de malária importada para os países Europeus, das quais 8000 são causadas por *P. Falciparum*^{3,12, 14,15}.

II. 2.1 Casos de Malária por *P. Falciparum* Importada para Países Europeus (1999-2000).

O *P. Falciparum* é a espécie que causa a malária mais grave, e também a mais comum, constituindo 80% dos casos e 90% das mortes por malária em todo mundo. Daí o interesse da *TropNetEurop* em notificar casos de malária por *P. Falciparum*. Nesse período (1999-2000), identificaram 1659 pacientes com malária por *P. Falciparum*. A maioria dos casos eram imigrantes e turistas europeus, onde se destacaram os indivíduos do sexo masculino, a intensidade do turismo e a visita aos parentes e amigos (tabela 1 e 2) ¹².

Tabela 1: Comparação de casos de malária por *P. Falciparum* entre os imigrantes e os viajantes europeus (1999-2000). Adaptado na TropNetEurop¹².

	No/%	Homens	Mulheres	Idade	Quimioprofilaxia
Imigrantes	790 (47,6%)	557(70,5%)	233 (29,3%)	3- 67 anos	572 (72,4)
Viajantes Europeus	869 (52,4%)	563 (64,8%)	306(35,2%)	1-86 anos	525 (60,4%)

Tabela 2: Motivo de viagem aos países endêmicos; Adaptado na TropNetEurop¹².

Motivo de Viagem	Emigrante No/%	Visitantes Europeus
Turismo	72 (9,3)	518 (59,6%)
Visita parentes/ amigos	544 (68,8%)	188 (21,61%)
Comércio		137 (15,8%)
Obras missionarias		65 (7,7%)
Imigração	108 (13,7%)	
Negócio	47 (5,5%)	

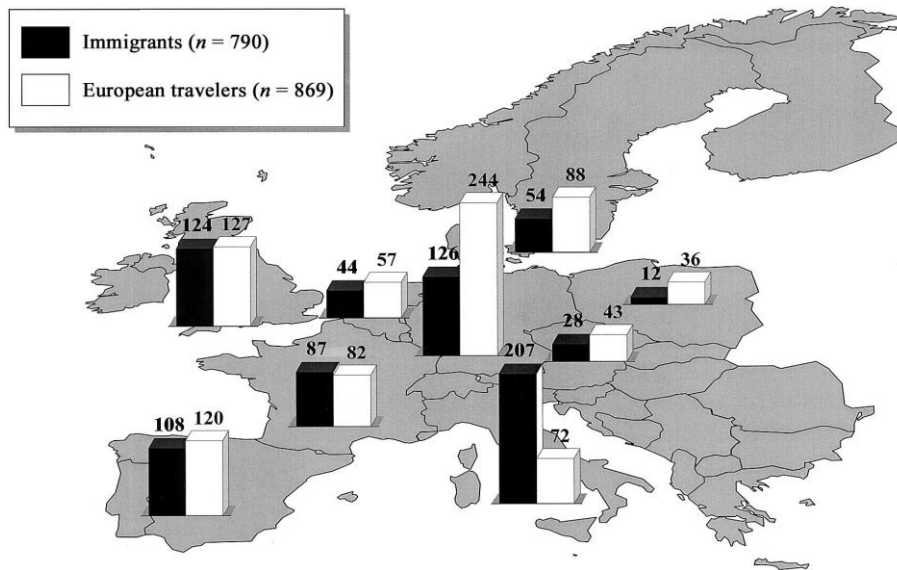


Figura 3: Distribuição de casos de malária *P.falciparum* importada para Europa (Rede Europeia para a Vigilância das Doenças Infecciosas Importadas nos sites)¹².

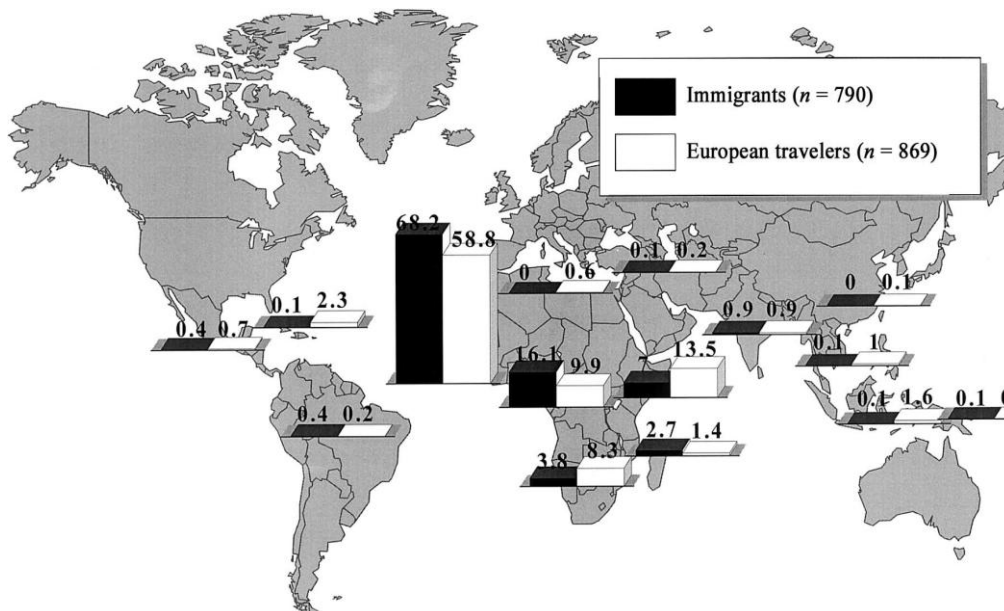


Figura 4: Tipo de Viajante, região geográfica e origem da infecção de malária por *Plasmodium Falciparum*. Destacar a África Ocidental nos dois grupos; E a África Oriental, África do Sul e Caribe nos pacientes Europeus ²¹.

Em termos sintomatológicos, as queixas mais frequentes entre os pacientes com malária por *P. Falciparum* (728) foram à febre (90%), e as cefaleias (53%) (figura 5).

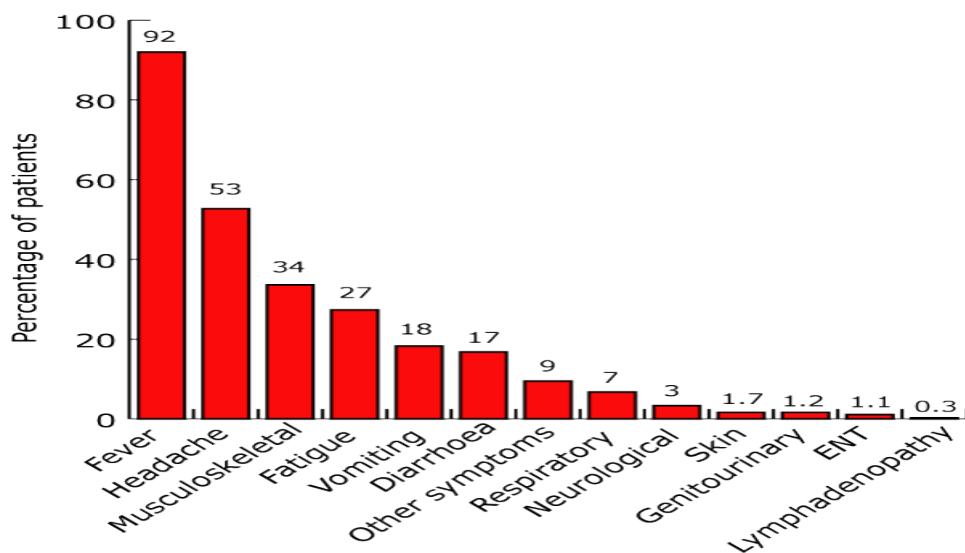


Figura 5: Sintomatologia nos 728 pacientes com malária por *P. Falciparum*. Fonte: TropNetEurop.

II. 2.2 Casos de Malária por *P. Vivax* Importada para os Países Europeus (1999-2006).

O *P. Vivax* tem um impacto negativo sobre a saúde mundial, sendo responsável por 70 a 80 milhões de casos por ano, e por 50% de malária fora da África, principalmente do Sudoeste Asiático e América Central e do Sul. De Janeiro de 1999 a Setembro de 2006 a rede de vigilância TropNetEurop acompanhou casos de malária por *P. Vivax* na Europa. Neste período identificaram-se 4.801 casos de malária, dos quais 618 (12,9%) foram atribuídos ao *P. Vivax*. A maioria dos pacientes eram imigrantes e os viajantes Europeus (figura 6) ¹⁴.

Em termos percentuais, constatou-se que 17,0% de casos de malária por *P. Vivax* provinham do subcontinente Indiano, 12,1% da Indonésia, 11,4% da América do Sul, 11,4% da África Ocidental (figura 6); e destes, 60% foram hospitalizados e as queixas mais comuns, foram febre 95,5%, cefaleias 51,3 %, fadiga 32,6% e sintomas músculo-esqueléticos 29,6%; os países com maior número de casos importados foram a Alemanha e a Espanha e os fármacos mais usados foram Primaquina e Cloroquina (tabela 3 e 4) ¹⁴.

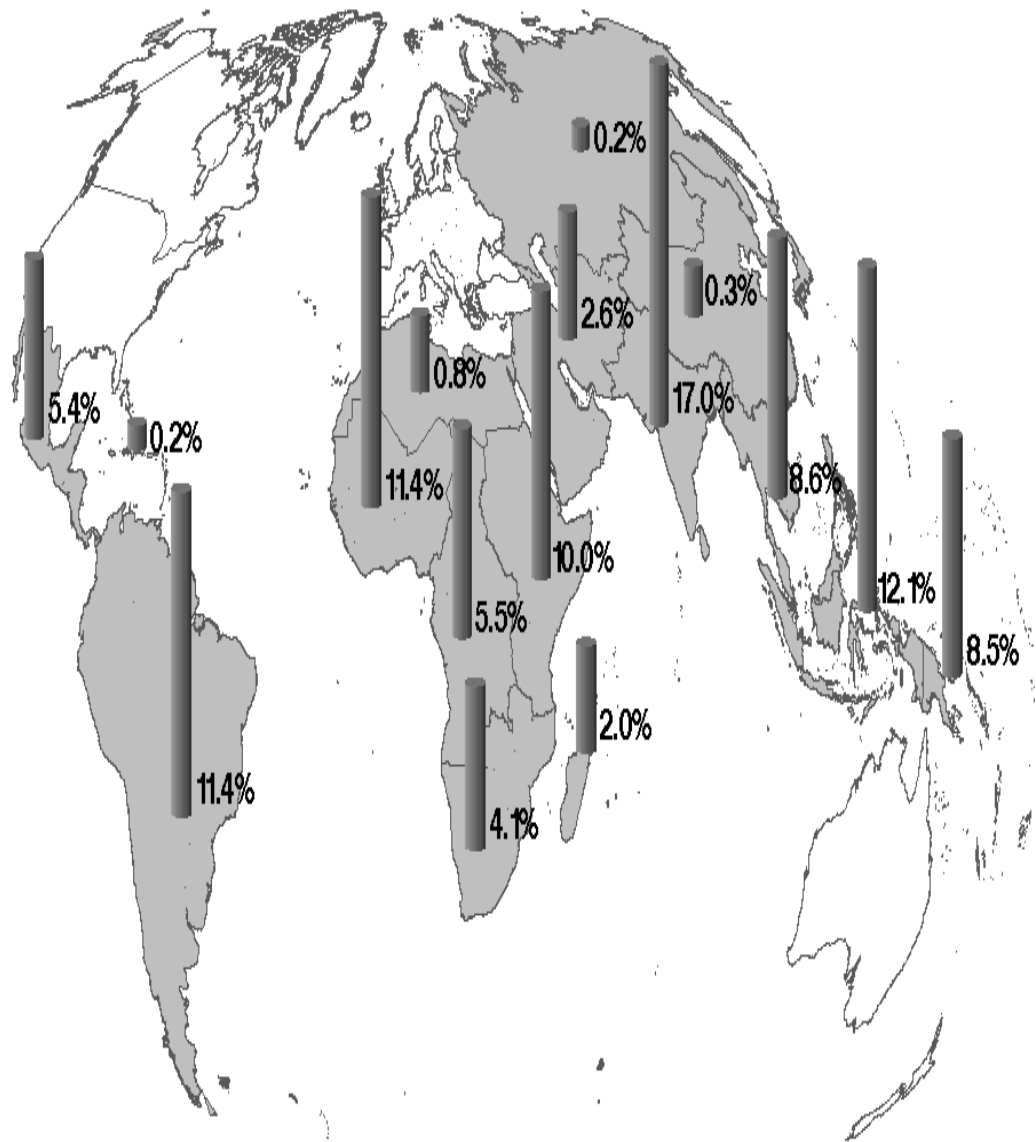


Figure-6: Origem de casos de malária importadas para Europa *P. Vivax* Janeiro de 1999 a Setembro de 2003 (n = 618) ¹⁴.

Tabela 3: os países mais afectados com casos de malária por *P. Vivax*¹⁴

Países	1999 n (%)	2000 n (%)	2001 n (%)	2002 n (%)	2003 n (%)	Total n (%)
Áustria	2 (2.1)	8 (4.9)	5 (2.7)	5 (3.9)	3 (6.3)	23 (3.7)
Bélgica		17 (10.4)	8 (4.3)	7 (5.5)	2 (4.2)	34 (5.5)
Republica Checa	9 (9.6)	13 (7.9)	20 (10.8)	5 (3.9)	3 (6.3)	50 (8.1)
Dinamarca	14 (14.9)	16 (9.8)	12 (6.5)	5 (3.9)	1 (2.1)	48 (7.8)
Finlândia		1 (0.6)		6 (4.7)		6 (1.0)
França	1 (1.1)	1 (0.6)	4 (2.2)	7 (5.5)	2 (4.2)	15 (2.4)
Alemanha	31 (33.0)	35 (21.3)	51 (27.6)	22 (17.3)	11 (22.9)	150 (24.3)
Irlanda		2 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (4.2)	6 (1.0)
Itália	8 (8.5)	10 (6.1)	16 (8.6)	3 (2.4)		37 (6.0)
Noruega			4 (2.2)	8 (6.3)	1 (2.1)	13 (2.1)
Polónia	3 (3.2)		4 (2.2)	3 (2.4)		10 (1.6)
Portugal				1 (0.8)	1 (2.1)	2 (0.3)
Espanha	15 (16.0)	31 (18.9)	23 (12.4)	23 (18.1)	4 (8.3)	96 (15.5)
Suécia	4 (4.3)	8 (4.9)	15 (8.1)	8 (6.3)	8 (16.7)	43 (7.0)
Suíça	4 (4.3)	1 (0.6)		5 (3.9)	1 (2.1)	11 (1.8)
UK	3 (3.2)	22 (13.4)	22 (11.9)	18 (14.2)	9 (18.8)	74 (12.0)
Total	94 (100)	164 (100)	185 (100)	127 (100)	48 (100)	616 (100)

Tabela 4: fármacos mais usados em 518 pacientes com malária por P. Vivax na Europa (1999-2003) ¹⁴.

Fármacos	Número de Pacientes	%
Primaquina	434	83.8
Cloroquina	426	82.2
Quinino	48	9.3
Mefloquina	36	6.9
Atovaquona/Proguanil	12	2.3
Artemether/Lumefantrina	4	0.8
Proguanil	3	0.6
Derivados de Artemisina	2	0.4

II. 3 Portugal

Em Portugal a malária era uma doença endémica até aos anos 60, principalmente no verão e na região do Douro, chegando a atingir na década de 1940, cerca de 70.000 casos por ano devido a P. Vivax. E apesar de não existirem registo de casos de malária desde 1967, ela só foi oficialmente declarada, pela Organização Mundial da Saúde, como autóctone eliminada de Portugal em 1973^{1,9}.

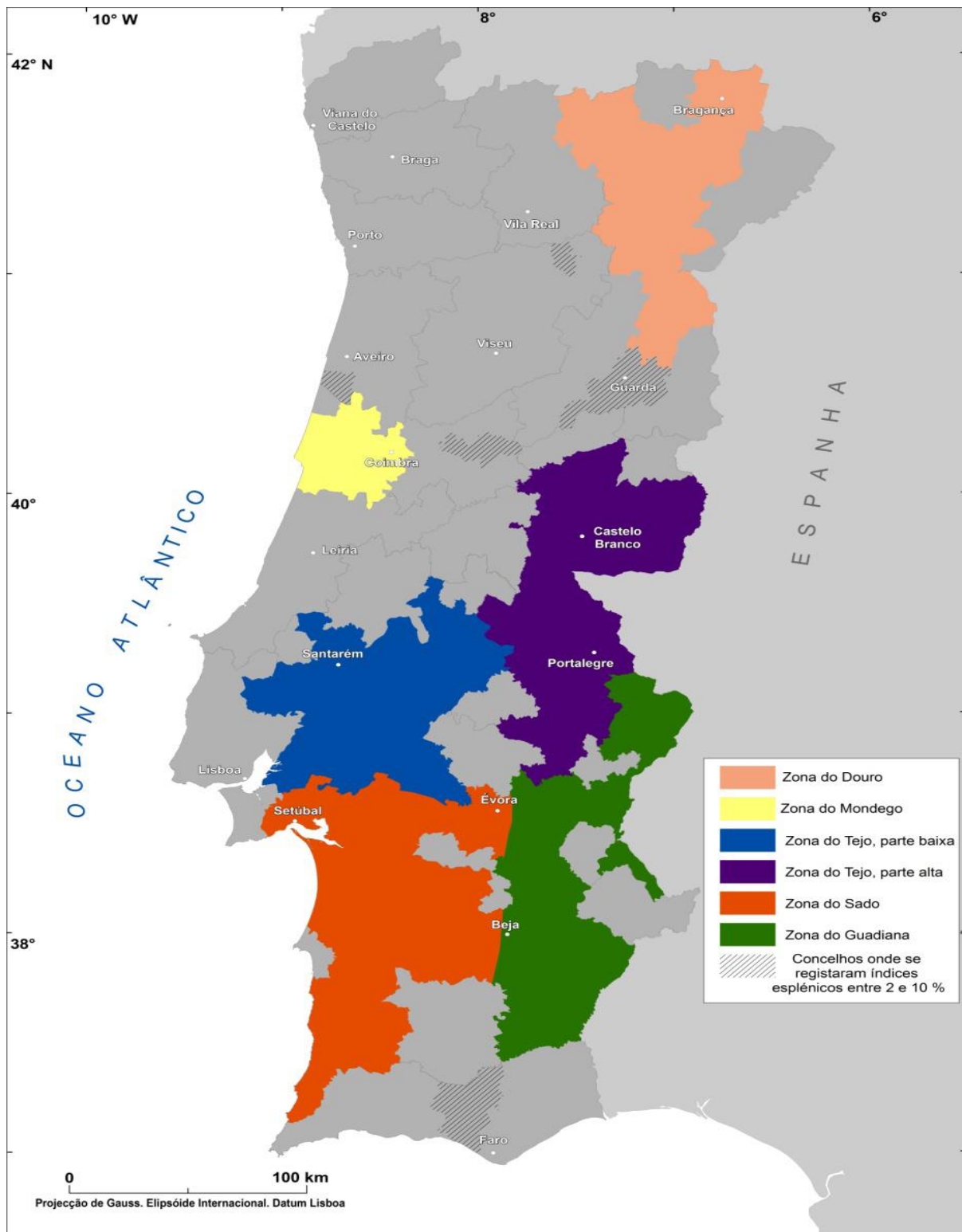


Figura 7: Antigas áreas endémicas de malária em Portugal Continental (adaptado de Cambournac, 1942).

II.3.1 Casos importados para Portugal

É difícil contabilizar o número exacto de casos de malária importada para Portugal. Mesmo assim, o ano de 1974 foi considerado uma excepção, pelo facto de nessa altura ter havido cerca de 900 casos de malária importada para Portugal, (consequência do elevado fluxo migratório de pessoas proveniente das ex colónias). A partir de então têm-se notificado em média cerca de 50 casos de malária por ano¹⁷.

Muitas entidades públicas e privadas têm notificado e estudado casos de malária importada para Portugal, é o exemplo da OMS, DGS, INE, etc. que passamos a citar :

II. 3.1.a A direcção Geral da Saúde (DGS) e o Instituto Nacional de Estatística (INE) tem seguido desde 1990 casos de malária importada para Portugal; até 2008 foi constatado uma ligeira diminuição de casos (tabela 5)¹⁸.

Tabela 5: Casos de malária importados por *Plasmodium Falciparum* em relação ao total de casos importados de malária em Portugal Continental, de 2000 a 2008; Fonte DGS.

Ano	Casos importados de malária	Casos importados por <i>P. falciparum</i>
2000	80	46(57,5%)
2001	60	39(65%)
2002	90	58(64,4%)
2003	50	32(64%)
2004	53	32(60,4%)
2005	47	36(76,6%)
2006	48	28(58.3%)
2007	43	34(79,1%)
2008	41	30(73,2%)

II. 3.1.b Entre 1999 a 2004 realizou-se um estudo descritivo em dois hospitais de Lisboa (Hospital Dona Estefânia e Departamento de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca). Nessa altura foram identificadas 134 crianças internadas. 93,3% dos casos tinham origem nos países Africanos e o agente mais comum foi P. Falciparum (tabela 6) ¹⁹.

Tabela 6: Casos de malária em Crianças nos hospitais de Lisboa.

Número de Casos	134
Origem	93,3% Países Africanos
Estadia recente em pais endémicos	90%
Resistência a cloroquina	11% Proveniente de Angola e 12% proveniente de São Tomé e Príncipe
Agente mais comum	P. Falciparum
Complicações	40%, das quais 19% trombocitopenias e 9% por anemia.

II. 3.1.c O registo dos casos na região Norte é também de salientar. Entre 1993 e 2002, foram relatados 140 casos de malária, dos quais 75% residiam no distrito do Porto, 110 (78%) eram do sexo masculino, 30 (21,4%) eram do sexo feminino e 131 (93,6%) em idade compreendida entre 15- 64 anos²⁰.

II. 3.1.d Nas tabelas seguintes (7, 8, 9,10, e 11), estão citados casos de malária importada para Portugal seguida pela DGS, entre 2002 a 2006, na qual constata que em termos de género, os homens foram os mais atingidos, e que a maioria dos casos decorrem no mês de Fevereiro e Março e as idades mais atingidas foram dos 25 a 54 anos ¹⁸.

Tabela 7: Casos de malária importada na região do norte de Portugal. Fonte DGS.

Região do Norte	2002	2003	2004	2005	2006
Braga	1	3	3		
Bragança			2		
Porto	16	6	7	14	12
Viana de castelo	1	2			
Total	18	11	12	14	12

Tabela 8: Distribuição de casos de malária importada no centro de Portugal. Fonte DGS²⁰.

Centro	2002	2003	2004	2005	2006
Aveiro	2	2	5	1	1
Castelo Branco	1	2			
Coimbra	3	2	3	1	1
Guarda				1	
Leiria			2	4	5
Viseu	1				
Total	6	5	10	7	7

Tabela 9: Distribuição de casos de malária importada para Lisboa e Vale do Tejo. Fonte DGS.

Lisboa e Vale do Tejo	2002	2003	2004	2005	2006
Lisboa	38	22	20	21	17
Santarém	3	1			
Setúbal	8	6	5	8	3
Total	49	29	25	29	20

Tabela 10: Distribuição de casos de malária importada para Alentejo. Fonte DGS.

Alentejo	2002	2003	2004	2005	2006
Beja	0	0	0	0	1
Évora	0	0	0	1	0
Portalegre	0	1	0	0	0
Total	0	1	0	1	1

Tabela 11: Distribuição de casos de malária importada outras regiões de Portugal. Fonte DGS.

Outros	2002	2003	2004	2005	2006
Faro	4	1	2		1
RA dos Açores	2	2			1
RA da Madeira	1			1	
Portugal	80	49	49	52	42
Estrangeiro	5	x	3	1	x

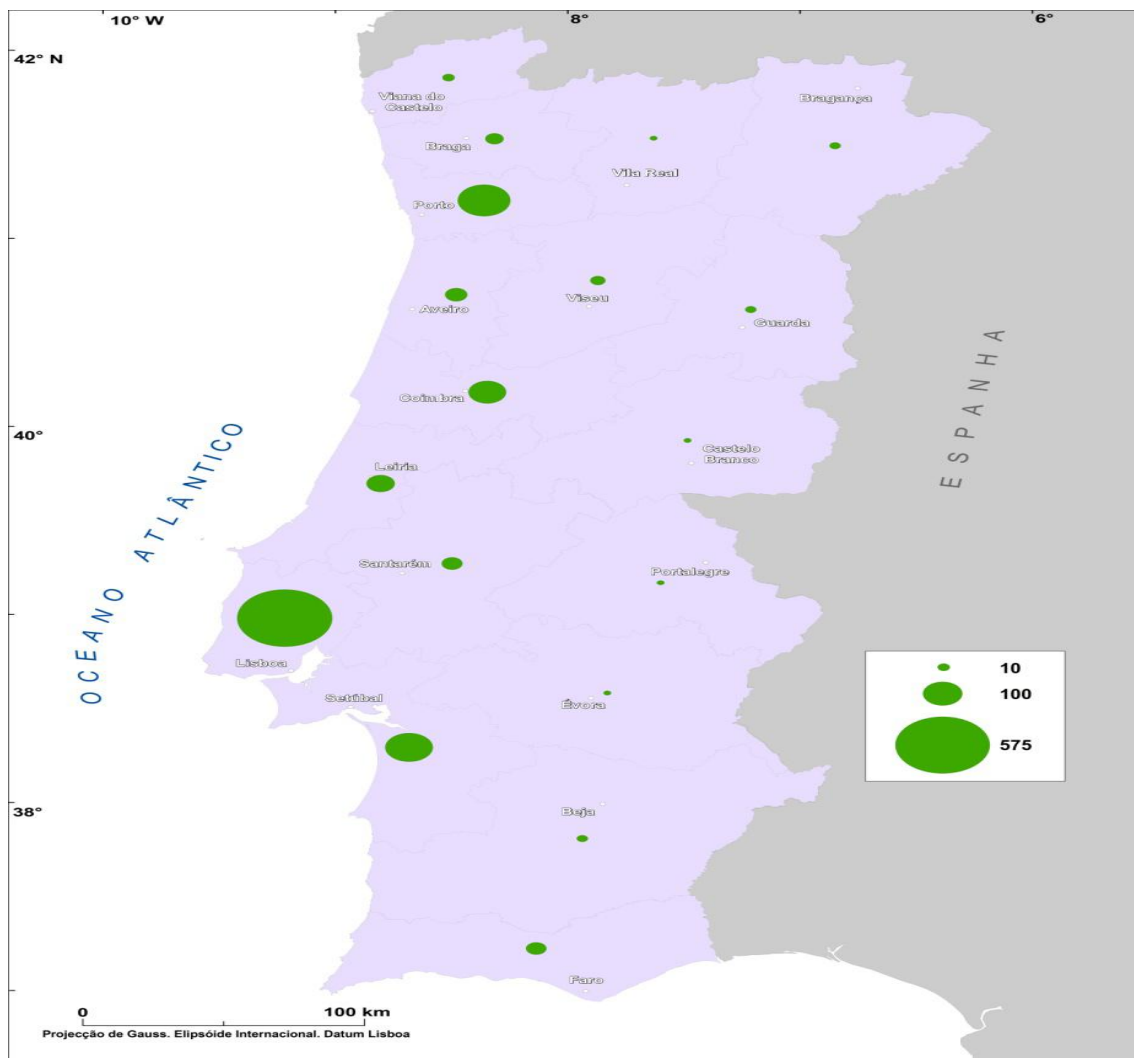


Figura 8: Casos importados de malária, por distrito, em Portugal Continental (1990 a2006) fonte dos dados: INE DGS¹⁷.

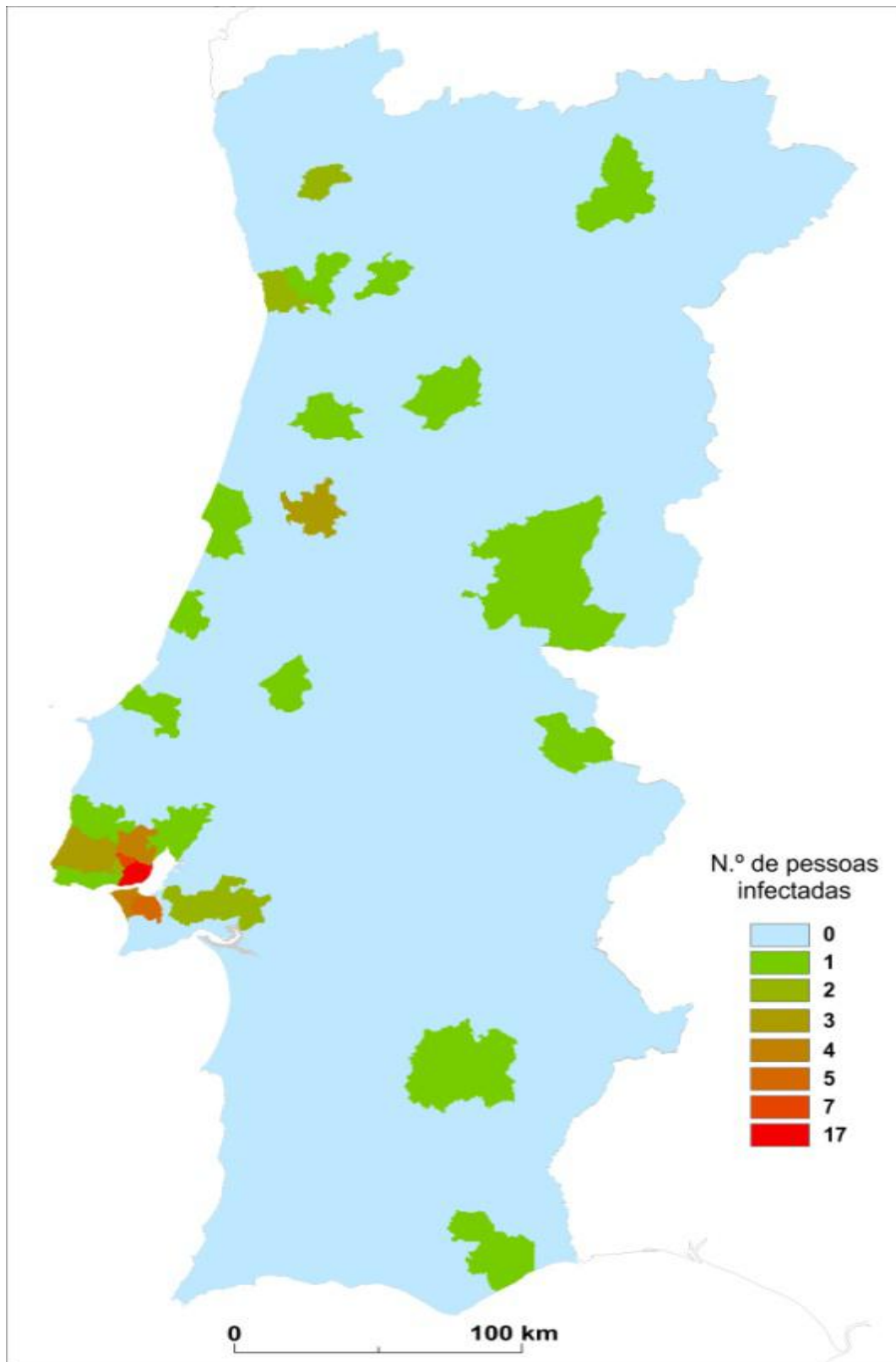


Figura 9: Pessoas infectadas com malária (casos importados) em Portugal Continental, por concelho, no ano 2000. Fonte dos dados: DGS, 2001¹⁷.

III- Alteração Climática

Nos últimos 100 anos tem havido várias alterações climáticas naturais em todo mundo, principalmente o aumento da temperatura.

A chuva e a humidade facilitam a transmissão, mas a variação sazonal da temperatura tem sido considerada como uma das principais explicações para a distribuição geográfica da doença³.

A temperatura é um dos principais factores críticos na distribuição e no desenvolvimento do vector. Muitos autores descrevem que as temperaturas ideais para o desenvolvimento do mosquito anópheles varia de 20 a 27 °C, e para os parasitas *Plasmodium* de 22 a 30 °C (22 °C para *P. Malariae*, 25 °C para *P. Vivax* e 30 °C para *P. Falciparum*)²².

A temperatura mais elevada pode encurtar a duração do ciclo gonotrófico, do ciclo ovo-adulto e aumentar a sobrevivência da fêmea e a duração do ciclo esporogónico do *Plasmodium*. O que significa que, à medida que o vector acelera a sua taxa de metabolização vai aumentar a sua taxa de crescimento populacional e sua frequência de refeições sanguíneas⁹.

III. 1-Europa

Para Europa estima-se que os principais impactos das alterações climáticas globais, seja a continuação do aumento da temperatura, o aumento do nível do mar, o aumento da intensidade e a frequência de fenómenos meteorológicos extremos, tais como tempestade, a onda de calor e a seca. Estas alterações climáticas podem aumentar o risco da reintrodução de malária na Europa do Leste, a não ser que surjam novos programas de controlo de vector e/ou que os programas actuais sejam mantidos a funcionar eficazmente. Na Europa Ocidental, actualmente o vector não se encontra infectado, o principal risco parece estar limitado ao aumento de casos de malária de “aeroporto”, associado aumento de turismo para países endêmicos⁹.

III. 2 Portugal

Portugal apesar das condições actuais serem favoráveis, a transmissão de malária para *P. Vivax* e do Vector *Anopheles Antroparvos* ser abundante e largamente distribuída, o risco actual é muito baixo. Em tempos futuros, estima-se um aumento de dias com temperatura média adequada para a sobrevivência no mosquito *Anopheles*. Mas a não ser que haja infecção dos vectores, as projeções futuras indicam riscos muito baixos de casos reintroduzidos⁹.

Mas, devido ao elevado número de casos importados, à existência do vector antroparvos??? em várias regiões do país, e das constantes alterações climáticas nos últimos anos, muitos autores consideram ser necessário examinar o risco actual de reintrodução da doença no nosso país, ideias essas que foram reforçadas com os casos autóctones esporádica de transmissão da doença em países como a Itália, Alemanha, Espanha e mais recentemente dois presumíveis casos autóctones no sul de França ¹⁷.

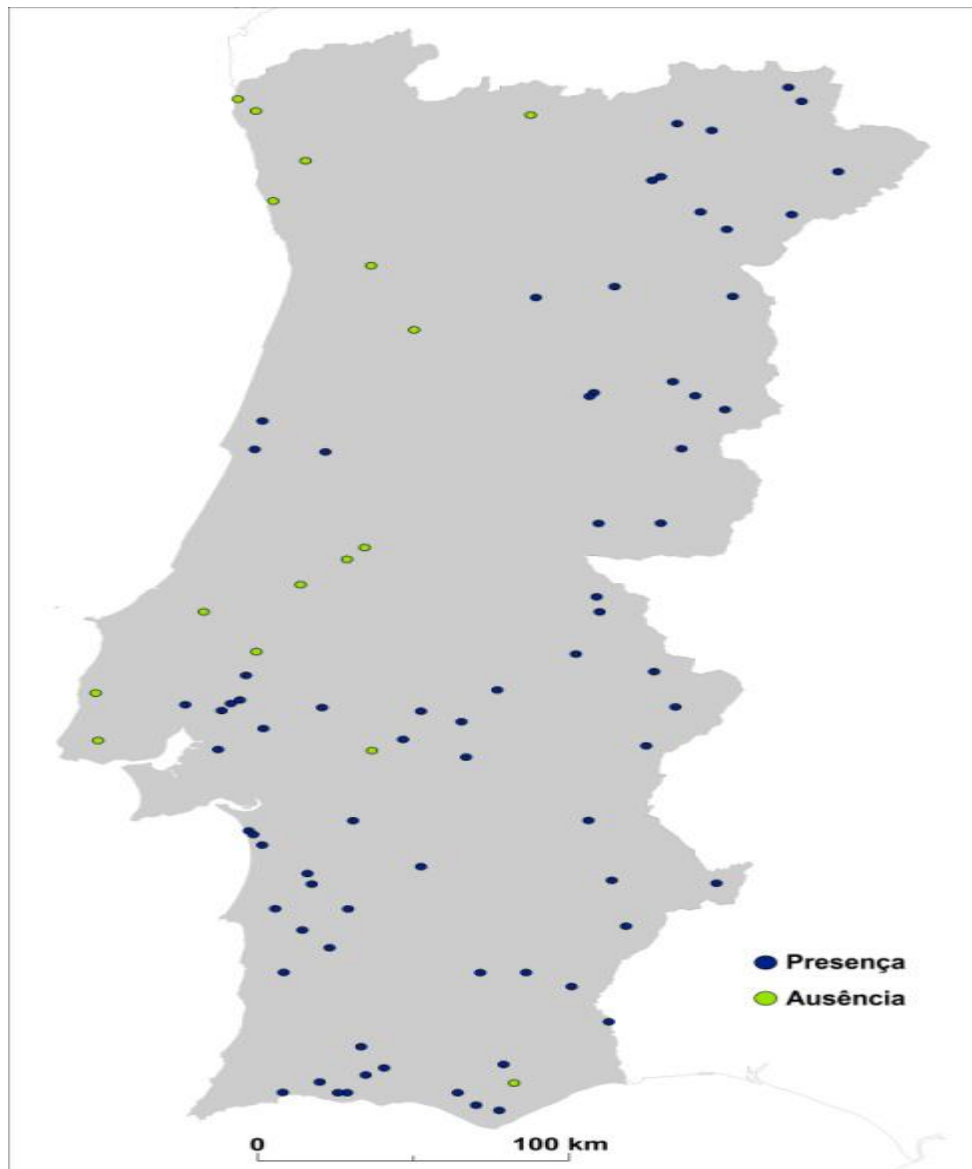


Figura10: Presenças e ausências de *Anopheles Atroparvus* em Portugal Continental.

IV-Ciclo de Vida

IV. 1 Ciclo de Vida de Anopheles

O ciclo de vida de *Anopheles* é composto por quatro fases distintas de crescimento: ovo, larva, pupa (fases aquáticas) e adulto (fase terrestre). A passagem de ovo para larva (fase de eclosão) necessita de boas condições ecológicas para o seu desenvolvimento, que habitualmente ocorre 1 a 2 dias após o período de postura dos ovos. Na fase de larva, o insecto é constituído por uma cabeça, um tórax e por um abdómen com 10 segmentos, passando por quatro estados de desenvolvimento antes de se tornar pupa. A pupa é constituída por um cefalotórax, com duas trombetas respiratórias e um abdómen com oito segmentos visíveis. A quarta fase ocorre cerca de 30 dias após a oviposição, na qual o mosquito passa para a fase de adulto (WHO, 1994).

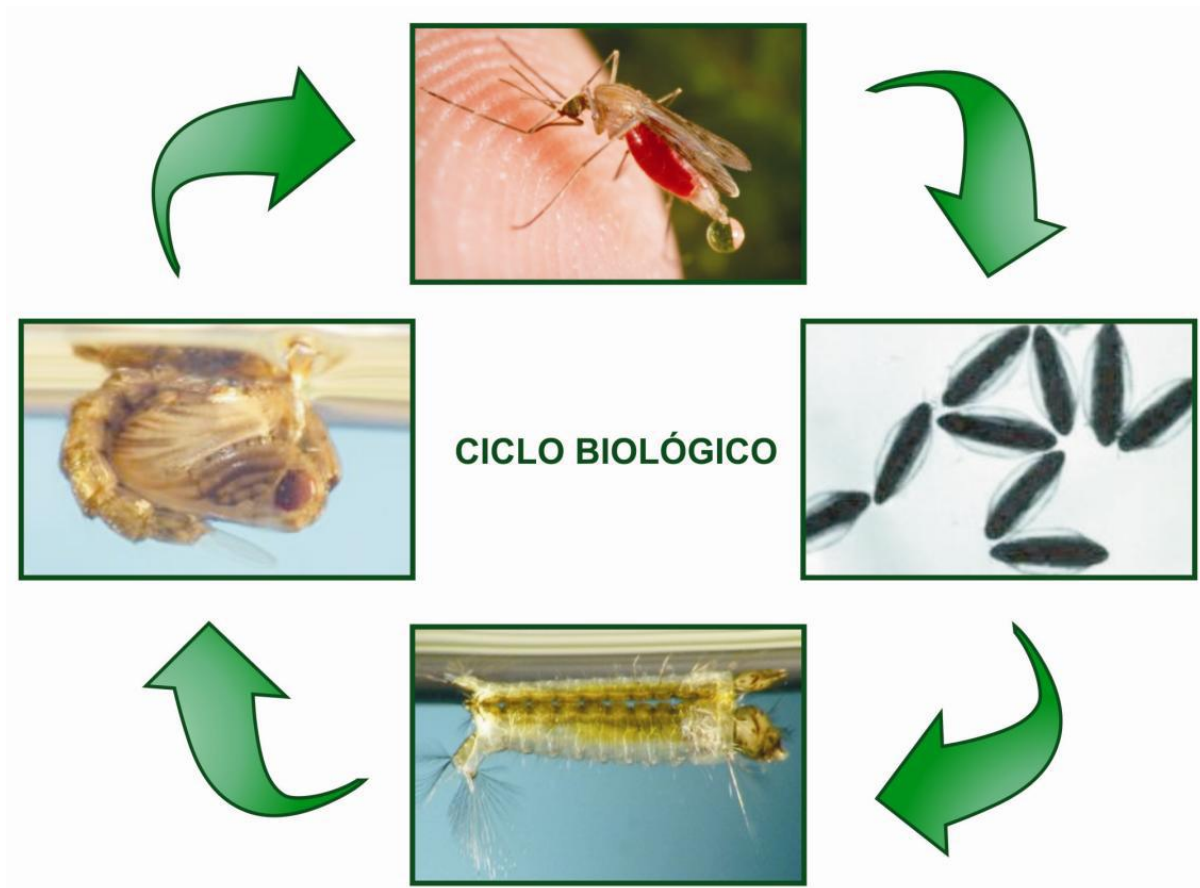


Figura 11: Ciclo de vida do mosquito *Anopheles*. Fonte www.ento.okstate.edu/mosquito/biology.html.

IV. 2 Ciclos de vida do parasita

O ciclo de transmissão de malária divide-se numa fase de multiplicação sexual que ocorre no interior do mosquito, designada de fase esporogónica e outra fase assexuada que ocorre no hospedeiro humano, denominada de esquizogónica.

Na altura da picada e antes de sugarem o sangue, injectam uma pequena quantidade de saliva. É juntamente com a saliva que os esporozoítos são inoculados num hospedeiro saudável. Cerca de 1 hora após a sua inoculação desaparecem da corrente sanguínea, migrando para o fígado e infectando os hepatócitos¹⁷.

O parasita ao invadir o fígado diferencia-se em trofozoítos. Estes podem diferenciar-se numa célula multinucleada, o esquizonte, que por divisão origina milhares merozoítos que são libertados na corrente sanguínea. Nas espécies *P. ovale* e *P. Vivax* os trofozoítos hepáticos podem ainda diferenciar-se em formas dormentes do parasita designados de hipnozóitos. Os merozoítos libertados na corrente sanguínea invadem os glóbulos vermelhos diferenciando-se em esquizontes eritrocíticos. Cada esquizonte por segmentação citoplasmática origina 8-12 novos merozoítos. Quando ocorre o rebentamento do eritrócito, os merozoítos são libertados na corrente sanguínea e invadem novos glóbulos vermelhos reiniciando o ciclo. À medida que a doença progride alguns merozoítos diferenciam-se em gametócitos¹⁷.

A fase de desenvolvimento do parasita no mosquito inicia-se com a picada deste numa pessoa infectada com *Plasmodium*. O mosquito fêmea ao sugar o sangue com gametócitos inicia o ciclo esporogónico do parasita. Os gametócitos, já no interior do estômago do mosquito, libertam-se dos glóbulos vermelhos diferenciando-se em gâmetas masculinos e femininos. Inicia-se assim a fase sexuada do parasita. Os gâmetas fundem-se produzindo o zigoto que se desenvolve numa forma invasiva, o oocineto²⁷. Este invade a parede do intestino originando o oocisto. Este, por divisão assexuada, produz milhares de esporozoítos, que migrando pelo hemocélio do mosquito invadem as glândulas salivares. Depois de atingir as glândulas salivares os esporozoítos são inoculados num outro hospedeiro vertebrado conjuntamente com a saliva durante a refeição sanguínea do mosquito. Visto que a fase sexuada do parasita ocorre no interior do mosquito este é designado de hospedeiro definitivo, sendo o humano o hospedeiro intermediário¹⁷.

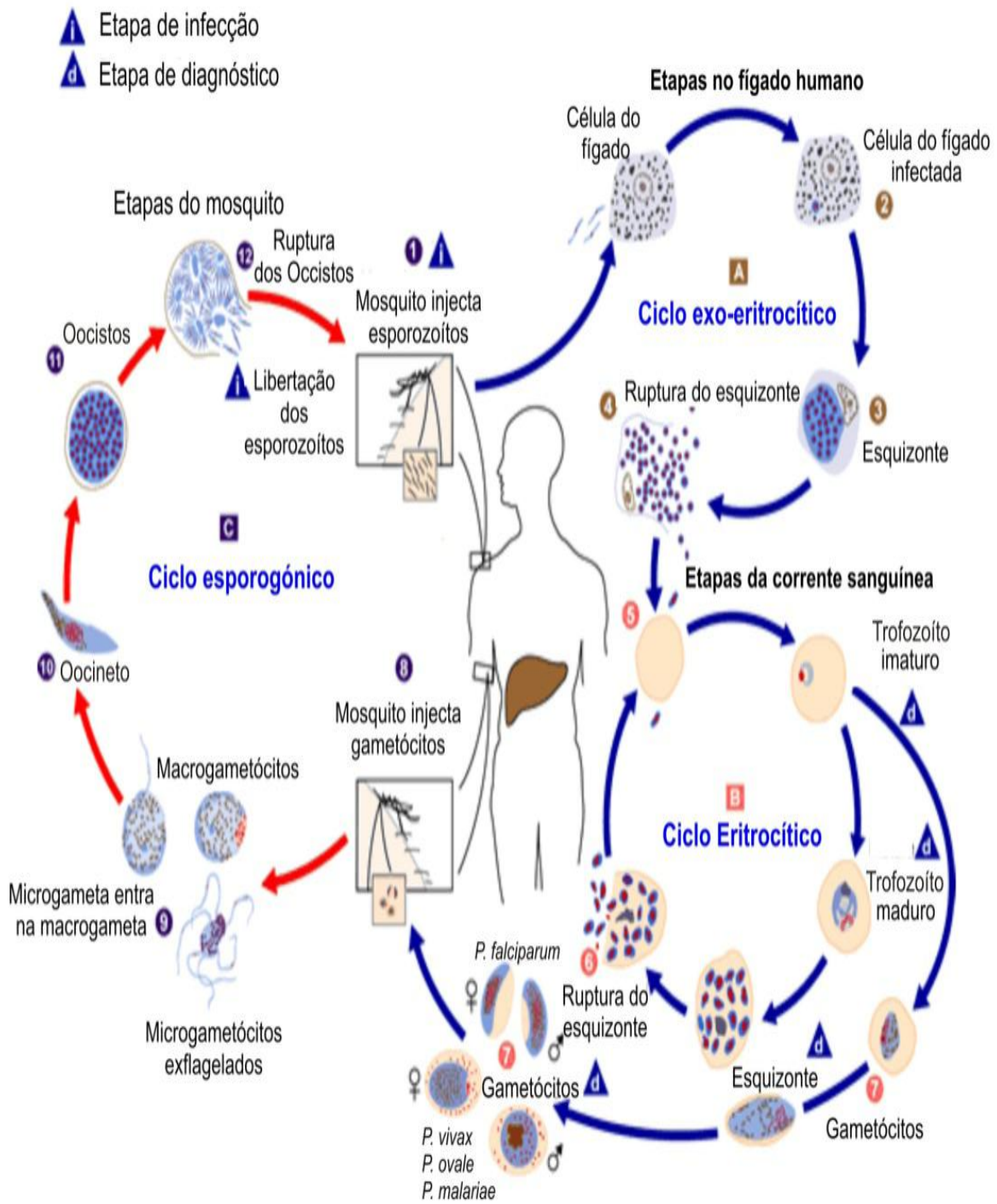


Figura 12: Ciclo de vida do parasita (adaptado de CDC, 2004).

V-Clinica

A malária pode existir na forma endêmica (países com vector, com parasita e com reservatório suficientemente extenso para manter o ciclo de transmissão), na forma importada (onde não existe o vector), na forma introduzida (reservatório com surgimento de surtos em locais incomuns), por transfusões sanguíneas (dador que teve malária há vários anos), congénitas (via placentária), percutânea (toxicodependentes)³².

Os primeiros sintomas da malária são inespecíficos e muito semelhantes aos de qualquer doença viral leve: mal-estar, cefaleia, fadiga, desconforto abdominal, seguida por febre e mialgia. (tabela 12)².

Tabela 12: período de incubação, seletividade eritrocitária e ciclo de hemólise².

	Período de Incubação	Seletividade eritrocitária	Ciclo de Hemólise
<i>P. Falciparum</i>	12 dias	Ausente, de modo que atinge hemácias imaturas.	3/3 dias, dia sim/não, todos os dias, malária terçã maligna.
<i>P. Vivax</i>	10-17 dias	Infecta indivíduos sem antígenos Duffy a superfícies das suas hemácias.	3/3 dias malária terçã benigna
<i>P.Ovale</i>	10-17 dias		3/3 dias malária terçã benigna
<i>P.Malariae</i>	18-40 dias	Infecta apenas hemácia madura com membranas relativamente rígidas	4/4 dias malária quarta

V.1-Malária Não Complicada

A primo-infecção é caracterizada pela ocorrência de paroxismos febris. Os paroxismos iniciam-se com calafrios, acompanhados de mal-estar, cefaleia e dores musculares e articulares. Náuseas e vômitos são sintomas frequentes, podendo também ocorrer dor abdominal intensas. Em algumas horas, inicia a febre alta que produz prostração; a esta fase se segue um período de sudorese profusa, com melhora progressiva do estado geral. 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)^{2,13}.

V.2-Malária Complicada

A Malária causada pelo *P. falciparum* pode acometer outros órgãos, como a Malária cerebral, caracterizada por sintomas de encefalite (sonolência, prostração intensa, convulsões, alteração do nível de consciência até o coma). Segundo a OMS, a definição de Malária cerebral exige a presença de coma profundo (escala de coma de Glasgow < 9). O comprometimento renal é caracterizado por oligúria e urina escura. A Malária pulmonar pode variar desde taquipneia e dispneia com alterações discretas na auscultação até edema pulmonar e franca insuficiência respiratória. Icterícia é um sinal de gravidade da doença, não sendo comuns nos casos leves a moderados da doença (tab. 14)^{2,13}.

Tabela 13: tipo de malária e suas consequências, adaptado no Harrinson³².

Malária Falciparum grave	Malária cerebral (coma, delirium, encefalopatia sem sinais neurológicos focais, convulsões frequente em crianças) afecta dois milhões de crianças por anos no continente Africano.
Sinais de mau prognostico	Hipoglicemia, especialmente em crianças e mulheres grávidas, edema primário não cardiogênico, insuficiência renal, anemia grave e disfunção hepática.
Malária transfusional	Tem um período de incubação mais curto do que a doença adquirida naturalmente.
Crianças	Convulsões, coma hipoglicemia, acidose e anemia grave ocorrem em taxas elevadas.
Gravidez	Doença invulgarmente grave, consequência disso é o parto prematuro, baixo peso a nascença nados-mortos.
Mortalidade	IR, EP, Enfarte Cerebral (foras mais graves), Coma, Hipóxia Aguda, Anemia Crônica

Tabela 14: Critérios de Malária complicada.

Achado clínico	Definição
Malária cerebral	Coma profundo excluindo outra causa de encefalopatia
Convulsões generalizadas	Mais de duas crises convulsivas em 24 horas
Anemia grave	Concentração de hemoglobina sanguínea <5 g/L ou hematócrito <15%
Hipoglicemia	Concentração de glicose sanguínea <40 mg/dL
Insuficiência renal aguda	Concentração de creatinina plasmática > 3 mg/dL com débito urinário inferior a 400 mL em 24 horas (12 mL/kg/dia em crianças)
Edema pulmonar e síndrome da angústia respiratória do adulto	Se possível, com comprovação radiológica do edema pulmonar e monitoramento de pressão capilar pulmonar ou venosa central.
Choque circulatório (“Malária álgida”)	Choque vascular
Acidose metabólica	Níveis sanguíneos de bicarbonato abaixo de 15 mmol/L e pH sanguíneo abaixo de 7,35
Alterações de hemostasia	Hemorragias retinianas e gengivais, trombocitopenia.
Hemólise intravascular maciça	Urina escura, que pode ocorrer após início do tratamento.
Hipertermia	
Hiperparasitemia	Parasitemia acima de 100.000 parasitas/mcL
Icterícia	
Ruptura esplênica	

VI- Exames Complementares

A ausência de parâmetros clínicos específicos que permitam confirmar infecção justifica a necessidade de utilização de métodos laboratoriais para o diagnóstico da malária. Além disso, a presença da parasitemia não se relaciona com as manifestações clínicas, isto é, não há associação entre pico febril e positividade do exame microscópico. O exame microscópico do sangue pode ser feito em esfregaço delgado ou espesso. Além do baixo custo, ambas permitem identificar com facilidade e precisar a espécie do plasmódio. Esses métodos também, possibilitam quantificar a intensidade do parasitismo, mediante a determinação da parasitemia por volume de sangue ^{2,23}.

VI. 1 Diagnostico Laboratorial

Tabela 15: exames laboratoriais específicos²³

- Gota Espessa é a técnica mais utilizada para o diagnóstico laboratorial da malária. Após colheita de sangue, por meio de punção digital e sua distribuição adequada em lâmina de vidro, é realizada a coloração e leitura ao microscópio. O exame da gota espessa deve ser de 100 campos microscópicos examinados com aumento de 600 a 700 vezes, o que equivale a 0,25ml de sangue.
- O diagnóstico parasitológico da malária pelo esfregaço sanguíneo tem a vantagem de facilitar a identificação da espécie por permitir maior detalhe da morfologia dos plasmodium, mas, por outro lado, em baixas parasitemias, há uma redução da sua sensibilidade cerca de dez vezes, se comparado à gota espessa.
- Imunotestes (testes rápidos), tem a vantagem de capturar antígenos de *P. falciparum* e não *P. falciparum*. Trata-se de um teste baseado em fitas de detecção por imunocromatografia, o qual utiliza anticorpos monoclonais e policlonais, marcados com ouro e dirigidos contra a enzima desidrogenase do lactato específica do parasito (pDHL) presente no sangue total do paciente.
- Existem ainda outros métodos, como a Imunofluorescência Indirecta, Elisa e a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), de grande importância em pesquisa, porém, não usados rotineiramente para diagnóstico laboratorial.

Tabela 16: Exames Inespecíficos²³

Hemograma
<p>A anemia é um achado comum, geralmente do tipo normocítica e normocrômica. Anemias severas podem ocorrer em portadores de malária por <i>P. falciparum</i>, quando o número de formas assexuadas chega facilmente a 50.000 e mesmo a 100.000/mm³ de sangue.</p>
<p>As infecções por <i>P. vivax</i> têm parasitemias usualmente entre 1.000 e 5.000 formas assexuadas/mm³ de sangue, sendo raras as parasitemias mais elevadas.</p>
<p>Nos casos de infecções por <i>P. malariae</i>, as parasitemias, geralmente, situam-se entre 100 e 500 parasitos/mm³ de sangue.</p>
<p>Os portadores de malária podem apresentar leucopenia, entretanto, não raramente os leucócitos podem estar normais. Eventualmente, a leucocitose pode ocorrer nos imunocomprometidos com malária, predispondo-o a infecções concomitantes, geralmente por microorganismos Gram-negativos. Na análise diferencial dos leucócitos, costuma-se encontrar com mais frequência uma linfocitose.</p>
<p>As plaquetas estão diminuídas (nos casos de malária por <i>P. falciparum</i>) nos quais é possível encontrar trombocitopenias inferiores a 20.000 plaquetas/mm³ de sangue.</p>
Bioquímica
<p>Pode existir também elevação da ureia, da creatinina, das bilirrubinas e das enzimas, por exemplo, aminotransferases (transaminases), 5'-nucleotidase e gama-transpeptidase (GAMA-GT). Os pacientes mais graves estão acidóticos, com baixa concentração de bicarbonato e baixo pH plasmático nos capilares.</p>
<p>As alterações hidroeletrólíticas (sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo) variam. As concentrações de ácido láctico no sangue e no líquido céfalo-raquidiano são altas tanto nos adultos como nas crianças.</p>

Tabela 17: Alteração de tamanho das formas evolutivas dos plasmódios².

	Trofozoíto jovem	Trofozoíto maduro	Esquizonte	Gametócito
<i>P. Falciparum</i>	Pequeno anel ou às vezes aberto	Raro	Redondo e de tamanho variado	Em forma de “banana crescente” ou “salsicha”
<i>P. Vivax</i>	Forma de anéis pequenos	Grande, amebóide e com vacúolo.	Grande, redondo e com <12 núcleos	Redondo ou oval, com única massa de cromatina. Triangular ou redondo tamanho variável
<i>P. Ovale</i>	Quando jovem, pode parecer-se com o trofozoíto do <i>P. vivax</i> ou do <i>P. malariae</i>		Com aproximadamente 6 a 8 merozoítos	Redondo ou oval, com única massa grande de cromatina
<i>P. Malariae</i>	Pequeno, redondo e compacto. Anéis de forma regular, com cromatina relativamente grande		Quando jovem, apresenta menos de 8 núcleos, sem citoplasma evidente	Semelhante ao trofozoíto maduro

VII-Tratamento

O tratamento da Malária visa a atingir o parasito em pontos-chave de seu ciclo evolutivo, isto é a interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção, a destruição de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoitos) das espécies *P. Vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas tardias, e finalmente a interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de drogas que impedem o desenvolvimento de formas sexuadas dos parasitos (gametócitos). Para atingir esses objectivos, diversas drogas são utilizadas, cada uma delas agindo de forma especifica, tentando impedir o desenvolvimento do parasito no hospedeiro.²⁴

A OMS recomenda a confirmação parasitológica imediata por microscopia ou com um teste rápido de diagnóstico (TRD) para todos os pacientes com suspeita de malária, antes que o tratamento seja iniciado. Actualmente aconselha a utilização de artemeter e lumefantrina (AL), artesunato e amodiaquina (AS+MQ) e artesunato e sulfadoxina-primetamina (AS+SP)²⁵.

Nos casos confirmados de malária por *Plasmodium falciparum* sem complicações devem ser tratados com uma combinação terapêutica à base de artemisinina (ACT) e de a malária por *P. vivax* deve ser tratada com cloroquina onde esta é eficaz ou com uma ACT apropriada em áreas onde o *P. vivax* é resistente à cloroquina. O tratamento do *P. vivax* deve ser combinado com 14 dias de primaquina para prevenir recidiva (WHO 2009).

Tabela 18: fármacos mais usados e os seus mecanismos de acção³.

Fármacos	Categoria química	Mecanismo de acção
Cloroquina/Amodiaquina.	Aminoquinolona	Digestão de produtos de hemoglobinas.
Primaquina	8- aminoquinolona	Inibe a respiração mitocondrial do parasita
Quinina/Mefloquina/ Halofantrina	Quinolinametanois/Fenatreno metanol	Digestão do produto de hemoglobina.
Artemisinina/Derivados	Éter de lactona sesquiterpenica.	Metabolismo das proteínas do parasita.
Tetraciclina/ Doxiciclina	Derivados de naftaceno	Síntese das proteínas do parasita
Clidamicina	lincosaminas	Síntese das proteínas do parasita

Tabela 19: Fármacos antimaláricos: vantagens e desvantagens de seu uso clínico³.

Fármacos	Vantagens	Desvantagens
Cloroquina	Rápida actividade esquizonticida; actividade gametocitocida para <i>P. vivax</i> e <i>P. malariae</i> ; acção antipirética e anti-inflamatório.	Poucas cepas de <i>P. falciparum</i> são, ainda, sensíveis à Cloroquina.
Amodiaquina	Semelhante a Cloroquina	<i>P. falciparum</i> resistente
Primaquina	Acção Profilática causal, altamente activa contra gametócitos de todas as espécies de plasmódios e contra hipnozoítos do <i>P. vivax</i> .	Alta toxicidade em uso prolongado contra as fases assexuadas sanguíneas; contraindicada na gravidez (hemólise em fetos) e menores de 6 anos (hipoplasia e aplasia medular).
Mefloquina	Potente esquizonticida sanguíneo, altamente activo contra <i>P. vivax</i> e <i>P. malariae</i> ; eficaz contra os gametócitos de <i>P. vivax</i> .	Alta capacidade de ligação às proteínas /induz manifestações neuropsiquiátricas graves
Halofantrina	Acção esquizonticida sanguínea sobre todas as espécies de plasmódio.	Não actua sobre gametócitos e hipnozoítos;Custo elevado;resistência cruzada com a mefloquina; cardiotoxicidade em certos grupos de risco após dosagem padrão; não deve ser usada por gestantes ou lactentes
Artemisinina e derivados	Esquizonticidas sanguíneos potentes de acção rápida.	Neurotoxicidade dose/dependente
Tetraciclina	Antimicrobiano de amplo espectro com acção potente contra as fases sanguíneas e intrahepáticas do <i>P. falciparum</i> (em combinação com a quinina)	Contraindicado na gravidez e em crianças com menos de 8 anos(prejudica a calcificação óssea no feto, atravessam a barreira placentária e são encontradas no leite materno).
Doxiciclina	Difere das tetraciclina pelo fato de ser mais completamente absorvida, mais lipossolúvel e meia vida mais longa; usada no tratamento da malária por <i>P. falciparum</i> .	Mesmas contra-indicações da tetraciclina; deve ser sempre empregada em combinação com outro agente antimalárico.
Clindamicina	Amplo espectro esquizonticida sanguíneo eficiente; tratamento da malária por <i>P. falciparum</i> .	Mais cara e mais tóxica que doxiciclina e tetraciclina;deve ser sempre combinada

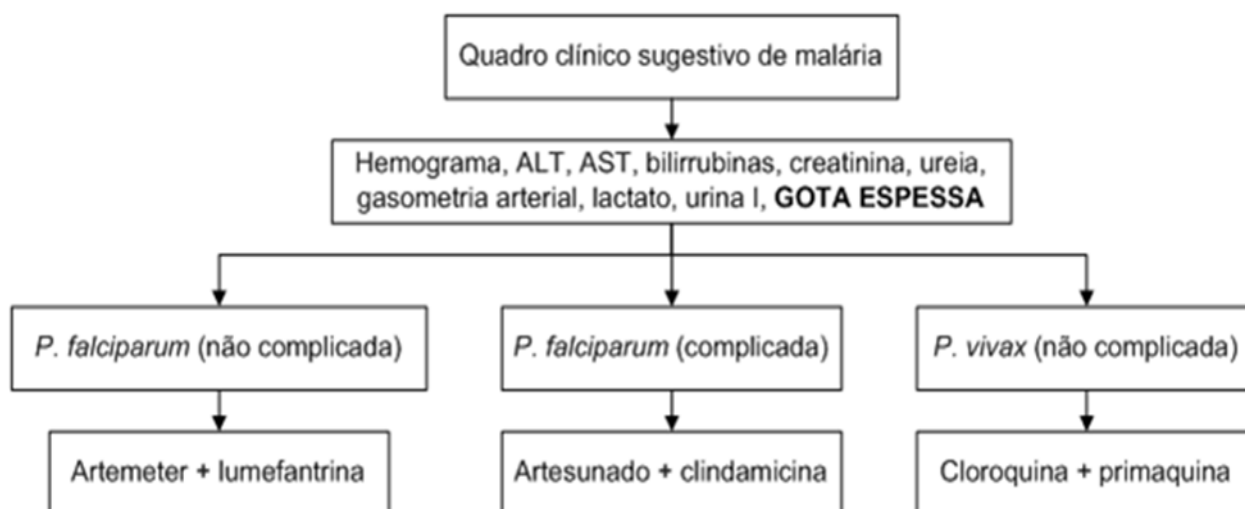


Figura 13: Fármacos usados nas diferentes tipos de malária.

IX- Prevenção

Grande esforço tem-se centrado, a nível mundial, no sentido de minimizar o impacto desta doença na população global. E devido ao aumento de casos importados para países não endémicos e da possível reintrodução da doença em alguns países onde malária já tinha sido erradicada, a OMS viu-se obrigada a considerar o combate a esta doença como uma das suas principais prioridades, daí que nestes últimos anos tem desenvolvido esforço conjuntamente com outras entidades e instituições públicas e privada.

Em Outubro de 1992, em Amesterdão, na Holanda, a Conferência Ministerial patrocinada pela OMS recomendou a adopção de uma nova estratégia global de luta contra a doença, com base na realidade epidemiológica e social local, com incorporação de outras medidas de controle adequadas a cada situação, acção multissetorial para redução da influência de factores de risco de natureza socioeconómica, cultural, política e ecológica e participação activa da população²³.

O relatório anual de 2009 da OMS, afirma que 23 países africanos e 35 fora deste continente tinham adoptado a recomendação da OMS, no caso de fornecimento de mosquiteiros para toda a faixa etária com risco de contrair a malária. Quase 140 milhões de mosquiteiros tratados com insecticida de longa duração (MTILD) foram entregues aos países africanos com elevada morbidade de 2006-2008 (WHO 2009).

IX.1-Controle de vectores

Os programas de controlo de vectores, conjuntamente com a drenagem de zonas húmidas, melhores condições sanitárias, acompanhamento e tratamento de pessoas infectadas, a par do que aconteceu em alguns países da Europa, tem tido bons resultados. O que quer dizer, que o controlo de vector tem que ser, 1 através de diminuição de contacto homem/vector (mosqueteiros impregnados ou não; Telagem de portas e janelas; Repelentes lenções e eléctricos; Actividades humanas nos horários de maior transmissão). 2 através da redução de densidade vectorial (Ordenamento do meio; Larvicidas/ controle biológicos Aplicação de insectidas com pulverizações espaciais), e finalmente pela diminuição de longevidade dos vectores (Borrifação intradomiciliar residual; Amplo uso de mosquiteiros impregnados)²⁷.

De acordo com Tullu Bukhari e sua equipa do Laboratório de Entomologia da Universidade Wageningen na Holanda, empregam um óleo sintético como base para dispersar esporos fúngicos na superfície da água. Segundo estes cientistas, o óleo melhora a dispersão de esporos e o preparo aumenta tanto a persistência como a eficácia dos esporos. Nos testes feitos pelo grupo, no Quênia, houve morte de 50 das larvas do que com esporos sem óleo e uma redução de 20% nos estágios de desenvolvimento dos mosquitos (<http://www.sintracoopmsmt.com.br/?p=10880>)

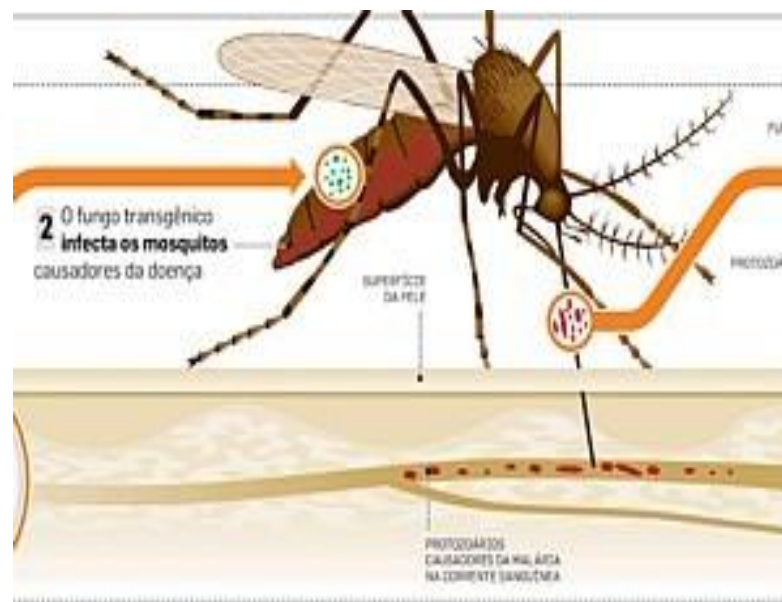


Figura 14:Uso de flutuantes para matar as larvas dos mosquitos antes que elas possam transmitir a doença.

IX. 2-medicamentos profiláticos

Normalmente são usados fármacos em doses baixos (diariamente ou semanalmente), a destacar, Mefloquina (Lariam), Doxiciclina (disponível na forma genérica), e a combinação de Atovaquone e cloridrato de proguanil (Malarone). Cloroquina é o mais usado.

IX.3 Vacinação

O desenvolvimento da vacina é muito importante para o controlo da malária, visto que ao longo dos anos, o Plasmodium tem demonstrado uma capacidade muito elevada de resistência aos fármacos.

Em Agosto de 2006, a organização *malária Vaccine Technology Roadmap* estipulou como meta o surgimento de uma vacina até o ano de 2015, que oferece 50% de proteção à forma grave da infecção por pelo menos um ano. Entretanto os pesquisadores salientam a necessidade de ultrapassar uma das barreiras que é a associação das vacinas com adjuvante, que permitam estímulo da resposta imune com níveis de anticorpos elevados por período de tempo prolongado; Isto é, a cada fase do ciclo do parasita da malária, desenvolve-se antigénios múltiplos que interactivam com o sistema imunitário do hospedeiro humano, fornecendo múltiplos alvos possíveis para uma vacina contra a malária. Além disso, existem grandes dificuldades económicas relacionadas com a falta de mercados eficientes.^{25,26,28}

Nessa lógica que os pesquisadores reforçam a ideia de que o mais desejável seria as vacinas que incidem em diferentes estados, nomeadamente, sobre o estado dos esporozoítos ou sobre o estado hepático que teria como objectivo, evitar a infecção e, por conseguinte a doença; As vacinas que incidem sobre o estado sanguíneo que visam na prevenção do crescimento e desenvolvimento do parasita, assim que o indivíduo é infectado, minimizando casos mais graves e mortes; Um terceiro tipo de vacina, seriam as vacinas que bloqueiam a transmissão, assim impediriam a transmissão do parasita a outros mosquitos²⁸.

Existem cerca de 90 produtos candidatos na fase de investigação, mas a maioria destes produtos se encontra nas fases iniciais da investigação e ainda não passaram à fase dos ensaios. A primeira vacina contra a malária foi desenvolvida por Manuel Elkin Patarroyo em 1987 (o SPf66). Esta vacina apresenta uma combinação de antígenos do esporozoíto e parasitas merozoítos. Durante a fase I do ensaio teve uma taxa de eficácia de 75%, a fase IIb e III dos ensaios foram menos promissores, com a eficácia caiu para 38,8% e 60,2%.^{17,18}

A vacina RTS,S(uma vacina pré-eritrocítica) formulada com adjuvantes da família AS0 de GlaxoSmithKline (GSK) é actualmente o candidato mais promissor. A RTS,S foi desenvolvida e manufacturada em laboratórios da GSK Biologicals na Bélgica nos finais dos anos 80 e inicialmente foi testada em voluntários americanos como parte da colaboração com a Walter Reed Army Institute of Reseach. A tabela 20 refere com mais pormenores as fases de desenvolvimento da vacina RTS, S em 11 centros (Moçambique, Burkina Faso, Gabão, Ghana, Quênia, Malawi e Tanzânia).^{26,28}

Tabela 20: Desenvolvimento da vacina RTS, S.

Em 2002 teve início no CISM o estudo de Fase I para avaliar a segurança, reactogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata contra a malária RTS,S/AS02 em crianças com idades compreendidas entre 1 a 4 anos de idade, tendo os resultados mostrado que ela é segura.

Em 2003 o Centro fez o primeiro ensaio de fase IIb em crianças de 1 a 4 anos de idade que mostrou que a RTS,S reduz o risco de infecção pelo P. falciparum (45.0%), dos episódios de malária não complicada (35,3%) e de malária grave (48,6%) durante um período de 18 meses após a última dose de vacina.

O CISM fez o primeiro ensaio clínico para avaliar a segurança, imunogenicidade e prova de conceito de eficácia da RTS,S/AS02D em crianças com menos de um ano. Os resultados deste ensaio clínico de fase I/IIb, publicados em 2007, mostraram que a RTS,S/AS02D é segura e bem tolerada e a eficácia ajustada da vacina contra infecção foi de 65,9%.

Estudos recentes da fase II mostraram que durante um período de oito meses de seguimento, a RTS,S reduzia os episódios clínicos de malária em 53% e demonstrava segurança e tolerância quando usada em bebés. Estes estudos geraram evidências suficientes para poder seguir com o desenvolvimento clínico na fase III da vacina RTS,S/AS01E em curso, desde Agosto de 2009.

Se a fase III progredir como se espera, a RTS,S poderá ser submetida a uma revisão regular até 2011. Se os requisitos para a sua aplicação estiverem garantidos e as autoridades de saúde nacionais e internacionais recomendarem o seu uso, esta poderá ser introduzida para crianças de 5 a 17 meses em 2012. Seguindo as recomendações para o uso em recém-nascidos, a disponibilidade total desta vacina será antecipada para 2014, potencialmente salvaria milhares de vidas por ano.

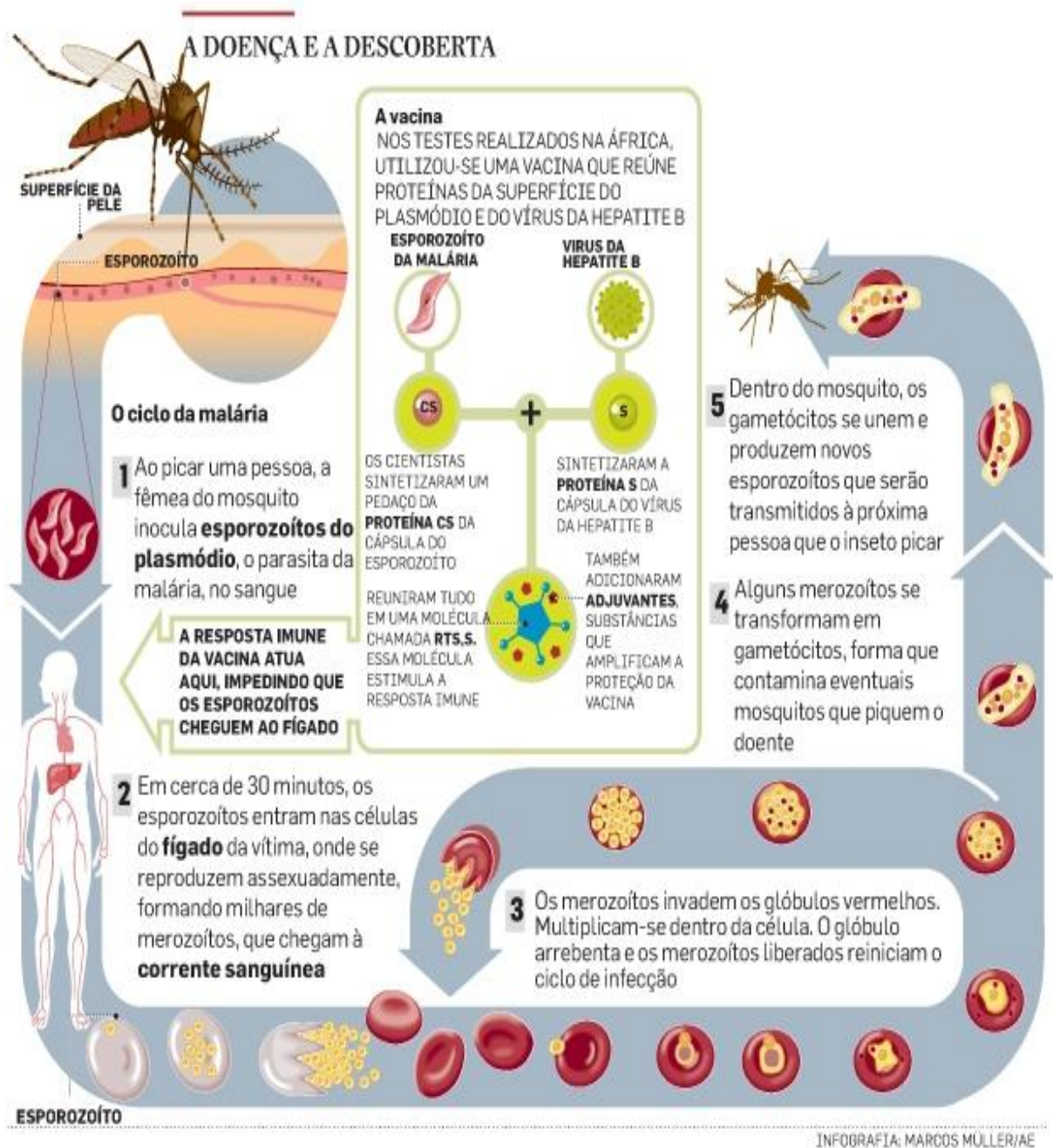


Figura15: Desenvolvimento da vacina RTS,S (Joe Cohen, da GSK Bio). Fonte, <http://shdafiocruz.blogspot.com/2011/04/vacina-contramalaria-tem-pais.html>

IX.4-Condições Socioeconómicas/pobreza

A malária atinge principalmente países com problemas sócio económicos, políticos e ambientais. Os recursos financeiros aplicados em saúde nos países pobres geralmente são baixos, sendo insuficientes para o controle das doenças endémicas. Além disso, os pesquisadores referem que os países que conseguiram erradicar a malária, foram os que tiveram maior crescimento médio do PIB de 2,3 %, ao contrário dos países endémico que o PIB não passa de 0.4%^{3,13}.

Apesar do aumento substancial da ajuda de doadores internacionais a países endémico, o compromisso mundial permanece abaixo daquela necessária para manter uma cobertura eficaz de estratégias de prevenção e manejo clínico necessário e atingir substancialmente o objectivo do milénio em 2015 (O financiamento internacional para o controlo da malária aumentou 166% de 2007 para 2009, isto é 0,73 bilhões de dolares para 1,94 bilhões de dólares)²⁹.

IX. 5-Outros métodos

- Troca de informações entre diferentes agências nacionais deve ser contínua e basear-se na sensibilização geral para o controlo da malária.
- Educação sanitária das autoridades nacionais. Consciencialização da população em geral e treinar profissionais de saúde pública e privada.
- Em termos de investigação epidemiológica deve-se detectar todos os casos de malária, os métodos utilizados e a frequência de detecção activa. A vigilância epidemiológica da malária importada.
- Elaboração de relatório periódico e acompanhamento de casos de malária transfusional de dadores de sangue suspeitos ou identificados.
- Identificar áreas epidémicas e factores de risco com base na análise retrospectiva de indicadores de malária.

X. Conclusões

Ficou presente neste trabalho, que a malária apesar de ser considerada um dos problemas de saúde pública nos países endémicos e do notável aumento de casos importados para os países da Europa, ela é uma doença muito bem estudada e documentada, provavelmente pela antiguidade da doença (impacto na saúde mundial) e também pela facilidade da sua percepção a nível da sua epidemiológica, da sua clínica, do seu diagnóstico, do seu tratamento, e a sua prevenção.

Mas mesmo assim, ficou patente a dificuldade no controlo da doença, não só pela capacidade de resistências do parasita a vários tipos de fármacos, mas também pela capacidade de adaptabilidade do ciclo parasitário e do difícil controlo do mosquito *Anopheles*.

No entanto ao longo dos anos, tem havido várias barreiras no controlo/combate da malária, e percebemos neste trabalho, que além das resistências do parasita aos fármacos, e aos outros factores mencionados acima, o facto de a malária ser endémica nos países mais pobres, e o seu controlo ou erradicação implicar gastos económicos muito elevados, implica uma necessidade acrescida de parceiros internacionais para combater esta doença; mas devido à crise financeira mundial, tudo indica que haverá cortes na ajuda aos países mais pobres (países endémicos), e outro problema a destacar são as alterações climáticas, que apesar de muita investigação, ainda existe uma limitação do conhecimento mais aprofundado sobre a evolução e as consequências das alterações climáticas no futuro longínquo.

XI. Bibliografia

1. SERRA I. Rotas do Paludismo; 2003.p 1-10.
2. FAUCI, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGrawHill. 17th Ed. 2009; pg 1284-1292.
3. SACHS J, MALANEY P. The economic and Social burden of malaria; Nature, 2002;VOL 415 ; pg 689-5.
4. Camargo EP. Malária, Maleita, Paludismo; Junho 2008; vol 55; pg 1-12.
5. WHO (2009) World Health Organization – Regional Office for Europe. Centralized Information System for Infectious Diseases (CISID) [Acedido a 15 de Junho de 2009]. <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=216421>
6. WHO (2008) Global malaria control and elimination: report of a technical review. World Health Organization. [Acedido em 17 de Março de 2009]. <http://apps.who.int/malaria/docs/elimination/MalariaControlEliminationMeeting.pdf>.
7. WHO (2006) Regional strategy: from malaria control to elimination in the WHO European Region 2006-2015. World Health Organization. [Acedido em 14 de Dezembro de 2008]. <http://www.euro.who.int/Document/E88840.pdf>
8. GLLUP J L, SACHS JD4. The Economic of Malaria; The American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2001; pg 85–96
9. Abrantes P, Silveira H. Alteração Clímatica na esuropa:efeito nas doenças parasitárias. Julho 2009; vol 27, n2, pg 71-86.
- 10- WHO — The malaria situation in 1976. WHO Chronicle. 32 : 1(1978) 9-17.
- 11- WHO — Guidelines for the treatment of malaria. Geneva : WorldHealth Organization, 2006.
12. T. Jelinek, C. Schulte, R. Behrens, M. P. Grobusch et al.,. Imported Falciparum Malaria in Europe: Sentinel Surveillance Data from the European Network. 2002:34; pg 572-576.

13. Francisco F. Doenças Infecciosas e Parasitárias; Janeiro de 2010; <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2701/malaria.htm>.

14. MUHLBERGR N, GASCON j, et al., Epidemiology and clinical features of vivax malaria imported to Europe: Sentinel surveillance data from TropNetEurop 2004, pag 1-7.

15. ZOLLERI T Z, NAUCKE T J, MAYA J et al., Malaria transmission in non-endemic areas; Nov 2008; pg 1-7.

16. Cambournac F (1942) Sobre a epidemiologia do sezonismo em Portugal. Sociedade Industrial de Tipografia, Lda, Lisboa.

17. GOMES J C. Risco Potencial de Transmissão da Malária em Portugal Continental; Janeiro 2010, pag 1-125 Dissertação de doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa.

18. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE. Doenças de Declaração Obrigatória; 2007, pag 1-43.

19. FERREIRA S, LUÍS C, BRITO MJ, SANTOS C, CARREIRO H, FERREIRA GC, VERANDAS L. Internamento por malária importada em crianças em 2 hospitais da grande Lisboa. Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2009; pag 65-7.

20. Castro L, Cardoso AI, QUEIRÓS L, GONSALVES G. Malaria na Região do Norte de Portugal; Acta méd Port 2004; 17: 291-8.

21. WHO (1994) Techniques entomologiques pratiques pour la lutte antipaludique. Partiel. Guide du stagiaire. World Health Organization, Geneve.

22. Knell A (1991) Malaria. Oxford University Press, Oxford.

23. PERREIRA E A. Ações de Controle da Malária Manual para Profissionais de Saúde na Atenção Básica Série A. Normas e Manuais Técnicos Versão Preliminar Brasília; 2005, pag 1-56.

24. SILVA E D, CAMILO F. Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2010, 8ª edição; pag 296-312.

25. Frasson A P, BARLETTE A G, DALPIOZOLO C, SAUTER I P, MACEDO AL, TASCA T. Estratégias e Desafios no Combate à Malária; 2009; vol 10, n. 14, pag 202-8.
26. PIMENTEL LF, JÚNIOR ATJ, MOSQUEIRA CF, MAGALHÃES NS. Nanotecnologia Farmacêutica Aplicada ao Tratamento da Malária; 2007; vol 43, nº 4, pg 504-14.
27. Informa Consultation on Elimination of Residual Malaria and Prevention of Re-Introduction of Malaria; de 2002 ;, pg 1-28.
28. ROBALO M. Situação das vacinas contra a malária: o processo de desenvolvimento e o produto em preparação; PATH Malaria Vaccine Initiative; 2005.; pag 1-7.
29. SNOWA WN, OKIROA E A, GETHINGC PW, ATUND R, HAYC Sand S. Equity and adequacy of international donor assistance for global malaria control: an analysis of populations at risk and external funding commitments; 2010 October; pg 1-14.
30. CDC (2004) Parasites and Health - Malaria. Department of Health and Human Services. [Acedido a 15 de Novembro de 2009].
- 31 www.shdafiocruz.blogspot.com/2011/04/vacina-contra-malaria-tem-pais.html
32. International Travel Health, Chapter 7, 2005pg 132-150.
33. CAPINHA C, GOMES E, REIS E, ROCHA J, SOUSA CA, ALMEIDA P et al., Adequabilidade Climática ao Mosquito Vector da Malária, Anopheles atroparvus em cenário Climáticos Futuros. 2008; 1-10.
34. Program for Appropriate Technology in Health, Organização Mundial da Saúde Enquadramento Decisório para Vacinas Contra a Malária; 2006; 1-12.
35. STEPNEIEWSK K, WHITE N J White. Some Considerations in the Design and Interpretation of Antimalarial Drug trials in Uncomplicated Falciparum Malaria; 2006,;5: 1-15.

36. SHAUKAT A M, BREMAN J G, MCKENZIE F E. Using the entomological inoculation rate to assess the impact of vector control on malaria parasite transmission and elimination; 2010; 1-12.

37. IMOUKHUEDE E B, VENTURA R, IMBAULT N, SCHOOTEN HV. European Malaria Vaccine Initiative Portfolio and Perspectives for the Future; 2010; pg 146-150.

38. ANTUNES A. Epidemiologia da malária em Moçambique; Junho de 2010.

39 .. www.ento.okstate.edu/mosquito/biology.html

40.. www.sintra-coopmst.com.br/

41.. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Malaria.htm>

