

IX SEMINÁRIO

Tema: ASPECTOS BIOQUÍMICOS E CLÍNICOS DA MALÁRIA

Subtemas:

- Malária: agentes, vectores, inflamação humana e ciclo evolutivo
 - alterações hemorreológicas
 - parasitação dos eritrocitos
 - epidemiologia e clínica
 - diagnóstico laboratorial
- Via das fosfopentoses, desidrogenases e drogas oxidantes
- Alterações da membrana eritrocitária
- Alterações da hemoglobina e da permeabilidade eritrocitária

Intervenientes

- Docentes do Instituto de Bioquímica/FML:
 - Dra. Yolanda Pinto (Assistente estagiária)
 - Dra. Manuela Nunes (Assistente estagiária)
 - Dr. Carlos Moreira (Assistente convidado)
 - Docentes convidados
 - Doutor J. Melo Cristino (Prof. Auxiliar de Bacteriologia FML/Instituto Câmara Pestana)
 - Dra. Rosa Estrela B. Inácio (Especialista, Lab. Hematologia, Hospital Santa Maria; Assistente Convidada, Inst. Higiene e Medicina Tropical)
 - Doutor Francisco Antunes (Prof. Auxiliar, Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, FML/Inst. Higiene e Medicina Tropical)
 - Aluna
 - Gabriela Pereira
-

MALÁRIA: AGENTES, VECTORES, INFECÇÃO HUMANA E CICLO EVOLUTIVO

J. Melo Cristiano

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do género *Plasmodium*. Quatro espécies atingem o homem: *P.malariae*, *P.ovale*, *P.vivax* e *P.falciparum*.

O homem adquire a doença através da picada de um artrópode vector, o mosquito do género *Anopheles*. Só as fêmeas são vectores da doença porque só elas são hematófagas. Necessitam de fazer uma refeição de sangue para obterem os nutrientes necessários ao desenvolvimento e maturação dos ovos.

Há mais de 60 espécies de *Anopheles* transmissores de malária. As principais características necessárias para que uma espécie seja boa transmissora incluem a longevidade, a domesticidade, a antropofilia, a hora de alimentação, a susceptibilidade aos plasmódios, os tipos de criadouros e a densidade populacional.

A infecção no homem inicia-se com a picada do mosquito, que inocula o parasita sob a forma de esporozoítio.

Os esporozoítios são transportados para as células parenquimatosas do fígado onde ocorre uma fase de reprodução assexuada chamada ciclo exo-eritrocitário. A sua duração é de uma a duas semanas.

Algumas espécies de *Plasmodium* (*P.vivax* e *P.ovale*) podem dar origem a uma forma hepática latente, o hipnozoítio, na qual o parasita não se divide. Estas formas são as responsáveis pelas recaídas da malária, que podem ocorrer meses a anos após a doença inicial.

Os hepatócitos parasitados rompem-se e libertam os parasitas sob a forma de merozoítios que se irão ligar a receptores específicos da superfície dos eritrócitos, dando início ao ciclo eritrocitário.

A reprodução assexuada continua nos eritrócitos formando-se sucessivamente trofozoítios e esquizontes contendo merozoítios que, após rotura do eritrócito parasitado, se libertam e iniciam novo ciclo eritrocitário.

A lise dos eritrócitos é acompanhada de acesso febril. Este ocorre com uma periodicidade de 48 horas nas infecções por *P.falciparum*, *P.vivax* e *P.ovale* e de 72 horas nas infecções por *P.malariae*.

Alguns merozoítios evoluem para gametócitos masculinos e femininos que permanecem em circulação quatro a cinco semanas. Quando uma fêmea do mosquito *Anopheles* faz a sua refeição de sangue e se infecta pela ingestão das formas sexuadas, inicia-se o ciclo sexuado.

O gametócito masculino, após exflagelação, origina oito formas flageladas, os gâmetas masculinos, que irão fertilizar o gâmeta feminino. A fecundação dá-se no prazo de 20 minutos e forma-se o zigoto no interior do estômago do mosquito. Este evolui para uma forma alongada móvel, o oocinetio, que perfura a parede externa do estômago, onde enquista sob a forma de oocisto.

Dentro dos oocistos dá-se a esporogonia, originando-se numerosos esporozoítios. Após rotura do oocisto, os esporozoítios migram para as glândulas salivares do mosquito, que fica apto a infectar o homem.

O ciclo sexuado no mosquito dura cerca de duas semanas nas regiões tropicais e três ou mais semanas nas regiões temperadas ou nas terras altas dos trópicos.

VIA DAS FOSFOPENTOSSES, DESIDROGENASES E DROGAS OXIDANTES

Gabriela Pereira

Via das fosfopentoses

Simplificando, a via metabólica das fosfopentoses pode ser dividida em duas etapas. Na primeira, ocorre uma descarboxilação oxidativa de uma hexose em pentose, com formação de duas moléculas de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato na forma reduzida (NADPH) nas duas reacções de oxidação. Na segunda etapa, por uma série de reacções complexas (não oxidativas), seis moléculas de pentose

originam cinco moléculas de hexose. Quando há necessidade de síntese de ácidos nucleicos e nucleótidos, a via pára na formação de ribose 5-fosfato, segundo a reacção global representada (Fig. 1):

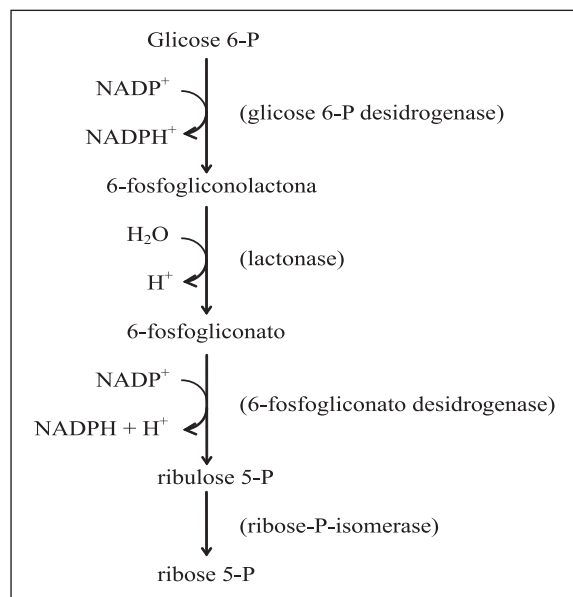
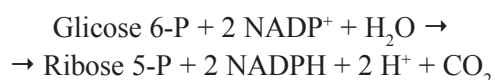


Fig. 1 – Representação esquemática da transformação da glicose 6-fosfato (glicose 6-P) em ribose 5-fosfato.

Reacção global:



Desidrogenases – glicose 6-P desidrogenase (G6PD)

Em condições fisiológicas, a G6PD é a enzima limitante da via das fosfopentoses, sendo inibida quando aumenta a relação de concentrações NADPH/NADP⁺. Tem especial importância fisiológica devido à grave anemia que pode resultar da sua deficiência. Na deficiência da G6PD tipo A (défice relativamente moderado), os glóbulos vermelhos oxidam a glicose a um ritmo normal, se a necessidade da NADPH for normal. Quando aumenta a necessidade de oxidação do NADPH, as células são incapazes de aumentar a oxidação da glicose pela via das fosfopentoses. Nesta via participa uma

segunda desidrogenase (do 6-fosfogliconato), que contribui para a formação do NADPH. Os glóbulos vermelhos que apresentam deficiência total de G6PD não produzem NADPH suficiente para reduzir o glutatião na forma oxidada (GS-SG), o que as torna mais susceptíveis à hemólise:

Importância da Via das Fosfopentoses

1. Geração de poder redutor sob a forma de NADPH
2. Conversão de hexoses em pentoses

Quando é requerido mais NADPH do que ribose 5-P, ocorre uma oxidação completa de glicose 6-P em CO₂:



Se for necessário mais ribose 5-P que NADPH, a glicose 6-P é convertida em frutose 6-P e gliceraldeído 3-P (através da glicólise). Depois, duas moléculas de frutose 6-P e uma molécula de gliceraldeído 3-P são transformadas em três moléculas de ribose 5-P.

A distribuição preferencial da via das fosfopentoses nas células dos respectivos tecidos está dependente das suas funções:

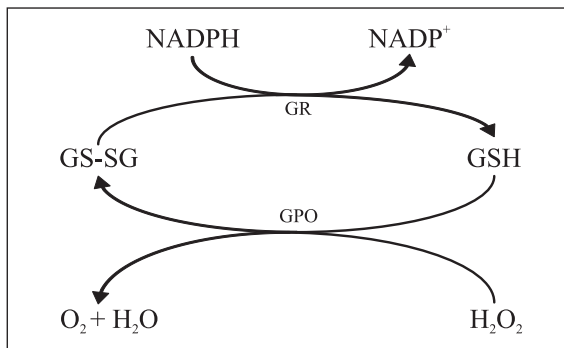
- nos eritrocitos, a produção de NADPH permite a redução do GSSG, o que é essencial para manter a normal composição química e estrutural do glóbulo vermelho;
- no fígado, glândula mamária, testículos e córtex da supra-renal, o NADPH formado destina-se à síntese de ácidos gordos e esteróides.

“Ciclo” Redox do glutatião

A glutatião redutase NADPH-dependente catalisa a redução do GS-SG em 2GSH. O poder

reductor do GSH contribui para o desdobramento do peróxido de hidrogénio (H_2O_2), que é potencialmente lesivo para as células.

Nos eritrocitos normais, 70% das moléculas da $NADP^+$ e 99% das moléculas de glutatião estão no estado reduzido.



Legenda: **GR** – Glutatião Redutase; **GPO** – Glutatião Peroxidase.

Fig. 2 – Ciclo “redox” do glutatião

Comportamento do Eritrocito Sujeito ao Stress Oxidativo na Malária

Quando submetido a “stress” oxidativo, o eritrocito aumenta a actividade da glicólise e da via das fosfopentoses; por vezes o consumo de glicose atinge cerca de 50-100 vezes o normal.

Nos casos de parasitemia relevante, pode ocorrer hipoglicémia clínica e simulação de coma do paludismo cerebral.

Glicólise:

Por acção da desidrogenase láctica, o lactato é transformado em piruvato com consequente acumulação deste (considerado um índice significativo da presença de stress oxidativo celular) e aumento da razão $NADH/NAD^+$.

Via das Fosfopentoses:

Como acima dito, em condições normais a inibição da G6PD pelo NADPH regula esta via.

Perante um “stress” oxidativo, uma maior proporção da glicose total (na forma de glicose 6-P) é desviada para esta via metabólica e a enzima hexocinase passa a ser a enzima limitante.

Estudos experimentais têm demonstrado aumento da actividade da via das fosfopentoses em termos absolutos, mas uma diminuição da percentagem do consumo total de glicose durante a infecção por *Plasmodium*. Nas células parasitadas há dez vezes mais NADH do que nas células não parasitadas, mas a concentração de NADPH não é alterada.

Concluindo, o catabolismo da glicose, para além de produção de energia sob a forma de ATP e formação de lactato, fornece aos glóbulos vermelhos equivalentes redutores na forma de NADH e NADPH e, ainda, GSH, os quais constituem os sistemas anti-oxidantes básicos de defesa dos eritrocitos.

Stress Oxidativo e Infecção por *Plasmodium*

- O *Plasmodium* produz radicais livres de oxigénio que alteram o equilíbrio redox do glóbulo vermelho;
- A acção dos radicais livres de oxigénio na inibição do crescimento do *Plasmodium* nas doenças que conferem “resistência inata à malária” – hemoglobinopatias (anemia de células falciformes, α e β – talassémias, persistência de HbE) e deficiência da glicose 6-P desidrogenase – tem, até ao presente, insuficiente evidência experimental;
- Um grande número de drogas anti-maláricas (como a Primaquina) parece actuar através de mecanismos oxidativos;
- Por outro lado, as drogas que inibem a glutatião-peroxidase têm efeitos antimaláricos.

Drogas oxidantes

Drogas oxidantes são compostos químicos que, por mecanismos oxidativos, causam hemólise em indivíduos susceptíveis (deficiência de

glicose 6-P desidrogenase, deficiência primária de GSH, deficiência primária de glutatíon redutase); são exemplos de oxidantes os seguintes anti-maláricos: Primaquina, Sulfamidas (sulfacetamida) e Quinidina.

ALTERAÇÕES DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA MEMBRANA DOS GLÓBULOS VERMELHOS PARASITADOS PELO PLASMÓDIO

Yolanda Pinto

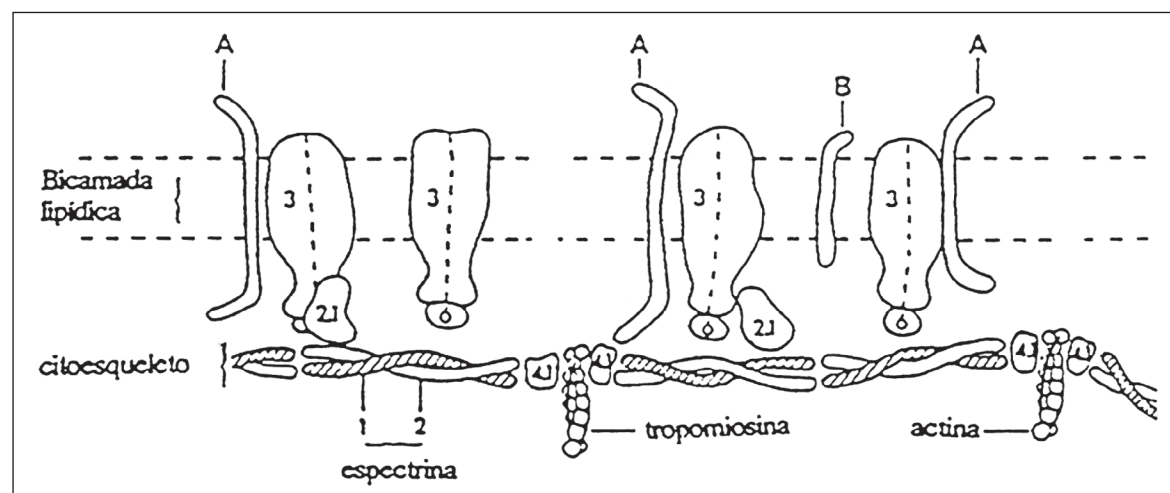
A membrana eritrocitária é representada por uma bicamada lipídica com proteínas integrais (intrínsecas) e periféricas (extrínsecas) nas faces interna e externa membranares. Os fosfolípidos encontram-se distribuídos assimetricamente de um e outro lado da bicamada; o folheto interno tem preferencialmente aminofosfolípidos (fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina) enquanto no folheto externo predominam a fosfatidilcolina e a esfingomiéline. O colesterol está intercalado entre as cadeias alifáticas das moléculas de fosfolípidos. Os ácidos gordos mais comuns, consti-

tuintes dos lípidos da membrana, são o palmítico (16:0), o esteárico (18:0), o oleico (18:1), o linoleico (18:2) e o araquidónico (20:4).

As proteínas extrínsecas da face interna da membrana eritrocitária formam uma rede (citoesqueleto) que cobre toda a superfície interna do glóbulo. Na constituição do citoesqueleto participam as proteínas espectrina (bandas 1 e 2), actina (banda 5), tropomiosina, proteínas 4.1 e 4.9. As proteínas integrais também estão assimetricamente orientadas na bicamada sendo as principais a glicoforina, banda 3 e banda 4.5. A anquirina (banda 2.1) estabelece a ligação da espectrina com a banda 3 (canal aniónico) (Figura 3).

A glicoforina A tem cerca de 131 resíduos de aminoácidos e não apresenta nenhuma ligação bissulfito; contém 15 ligações O-glicosídicas (resíduos de serina ou treonina) e uma N-glicosídica (resíduo de asparagina). Esta proteína (Figura 4) apresenta três domínios:

- i) o segmento (a) (72 resíduos) que contém a extremidade amina exposta para a superfície celular onde se situam todos os glicídios presentes;

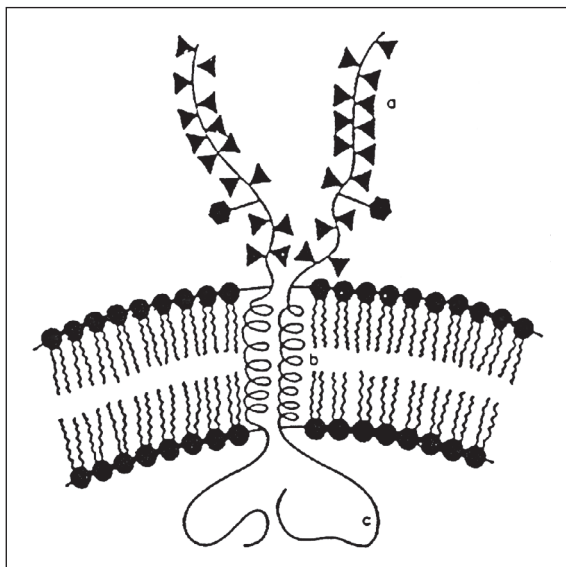


Legenda: Os números e as letras referem-se a proteínas (A – glicoforina A; B – glicoforina B; 1 – banda 1; 2 – banda 2; 3 – banda 3; 4.1 – banda 4.1; 6 – banda 6; 2.1 – banda 2.1 ≡ anquirina) (adaptado de L.H. Bannister e A.R. Dluzewski. Blood Cells 1990; 16:257)

Fig. 3 – Representação esquemática das principais proteínas integrais e do citoesqueleto da membrana da glóbulo vermelho.

- ii) o segmento intermédio (b) (19 resíduos hidrofóbicos) que atravessa a membrana eritrocitária;
- iii) o segmento (c) (40 resíduos com predomínio de aminoácidos ácidos e prolina) que contém a extremidade carboxílica, localizada na face citoplasmática.

A glicoforina B apresenta uma composição idêntica à glicoforina A, não possuindo o oligossacárido ligado por ligação N-glicosídica.



Legenda: ● oligossacárido com ligação O-glicosídica;
▼ oligossacárido com ligação N-glicosídica

Fig. 4 – Representação esquemática da glicoforina A na bicamada lipídica. (S. Tayyab e M.A. Qasim. Biochem. Educ. 1988; 16:63)

A invasão dos glóbulos vermelhos pelo plasmódio (merozoítos) inicia uma sequência de etapas complexas que dependem da interação entre moléculas de constituição proteica, existentes na superfície dos merozoítos e receptores específicos da membrana globular. Existem receptores específicos para diferentes espécies de plasmódio (P.); a glicoforina é o principal receptor para a *P. falciparum*.

A ligação inicial do merozoíto ao glóbulo vermelho reflecte uma interação específica a um grupo de oligossacáridos (15 O-glicosídicas) pre-

sente na glicoforina A ou B (ou em ambas). Foram identificadas quatro proteínas do *P. falciparum* (uma de 210 KD, duas de 140 KD, uma de 75 KD e outra de 35 KD) como ligandos da glicoforina; três delas (140 KD, 75 KD e 35 KD) ligam-se ao resíduo N-acetil-D-glicosamina.

A invasão dos glóbulos vermelhos pelo plasmódio origina modificações na composição da membrana, as alterações que a seguir se descrevem ocorrem na segunda fase do ciclo, quando o parasita está no estágio tardio (trofozoítos ou esquizontes maduros). Após a infecção pelo plasmódio, o conteúdo lipídico no eritrocito aumenta, observando-se aumento dos fosfolípidos totais, lípidos neutros, diacilgliceróis e triacilgliceróis.

O conteúdo total de ácidos gordos poliinsaturados (PUFA) nos fosfolípidos membranares dos glóbulos vermelhos não infectados (39,4%) é muito superior ao dos glóbulos infectados (23,9%). Como resultado da infecção ocorre aumento da percentagem dos ácidos palmítico (16:0) e oleico (18:1) e diminuição do linoleico (18:2) e araquidónico (20:4) (Tabela I). A composição em ácidos gordos das membranas dos eritrocitos infectados é muito semelhante à das membranas mitocondriais do parasita. Estes resultados indicam modificação significativa da composição fosfolipídica da célula hospedeira pelo parasita intracelular.

Tabela I – Composição lipídica membrana em ácidos gordos dos fosfolípidos totais de eritrocitos humanos não infectados, infectados com *P. falciparum* e de parasita (extracto de mitocôndrias), (Li Li Hsiao e col., Biochem. J. 1991; 274:121).

| Ácido gordo | Composição (%) | | |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| | Glóbulo vermelho não infectado | Glóbulo vermelho infectado | Parasita (extracto de mitocôndrias) |
| Palmítico (16:0) | 22,7±4,4 | 31,2±0,1 | 32,3±0,7 |
| Estéarico (18:0) | 14,2±1,3 | 13,9±0,6 | 13,3±3,0 |
| Oleico (18:1) | 14,2±0,4 | 24,6±1,7 | 24,8±1,7 |
| Linoleico (18:2) | 12,7±0,8 | 10,1±1,0 | 12,3±0,6 |
| Araquidónico (20:4) | 16,9±1,9 | 8,0±0,2 | 6,2±1,1 |
| PUFA (%) | 39,4 | 23,9 | 23,3 |

Legenda: PUFA (ácidos gordos poliinsaturados)

As membranas dos glóbulos vermelhos infectados contêm mais fosfatidilcolina, fosfatidilinositol e lisofosfatidilcolina e menos esfingomiéline de que as dos eritrocitos não infectados (Tabela II). A infecção dos glóbulos pelo *Pfalciparum* causa modificações no conteúdo e composição fosfolipídicos; esta variação na composição química é acompanhada por modificações estruturais nas cadeias hidrocarbonadas dos fosfolípidos.

Tabela II – Composição fosfolipídica membranar de eritrocitos humanos não infectados, infectados com *Pfalciparum* e de parasita (extracto de mitocôndria) (Li Li Hsiao e col., Biochem. J. 1991; 274:121).

| Fosfolípido | Composição fosfolipídica(%) | | |
|---------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| | Glóbulo vermelho não infectado | Glóbulo vermelho infectado | Parasita (extracto de mitocôndrias) |
| PC | 37,1±2,1 | 38,7±3,2 | 56,7±2,0 |
| PE | 27,1±2,3 | 25,0±3,3 | 26,8±2,1 |
| SM | 28,0±1,2 | 14,6±2,6 | 5,7±1,4 |
| PS | 11,7±0,4 | 9,2±3,1 | 4,0±1,0 |
| PI | 0,8±0,4 | 2,1±0,9 | 2,7±0,6 |
| PA | 1,4±0,5 | 1,6±0,7 | <0,1 |
| Cardionatrina | 0,0 | 0,0 | 5,5±0,5 |
| Liso-PC | 0,8±0,4 | 1,5±0,9 | <0,1 |

Legenda: **PC** – (fosfatidilcolina); **PE** – (fosfatidiletanolamina, **SM** – (esfingomiéline); **PI** – (fosfatidilinositol); **PA** (ácido fosfatídico)

Tendo em conta apenas esta alteração seria de esperar uma menor fluidez da membrana. Contudo, a integridade da membrana do eritrocito é mantida por alterações compensatórias, tais como redução (cerca de metade) da esfingomiéline e da razão colesterol/fosfolípidos. A esfingomiéline tem a capacidade de se associar por pontes de hidrogénio intermoleculares, estabilizando as membranas.

A diminuição da esfingomiéline no glóbulo infectado vai desorganizar a membrana. Ainda não está esclarecido se este fosfolípido é degradado por enzimas do parasita ou se é selectivamente libertado da membrana eritrocitária.

O aumento dos ácidos octadecanóicos na membrana do glóbulo vermelho parasitado poderá, paralelamente ao baixo teor em colesterol,

modificar a fluidez da bicamada. Como consequência existem modificações da interacção dos fosfolípidos com o citoesqueleto da membrana, assim como uma alteração conformacional das proteínas de membrana, podendo modificar o transporte e as propriedades enzimáticas, osmóticas e imunológicas da célula hospedeira.

Foram encontradas também alterações dos constituintes proteicos da membrana (diminuição da espectrina e da banda 4.1) em glóbulos vermelhos infectados. Por acção de proteases do plasmódio e de fosfolipases libertadas intracelularmente, algumas das proteínas da face interna (espectrina e actina), assim como proteínas que atravessam a membrana, podem ser clivadas, alterando a organização do citoesqueleto eritrocitário. Também proteínas específicas do parasita podem ser introduzidas (neoproteínas) além da degradação das proteínas da membrana eritrocitária. As neoproteínas podem modificar a antigenicidade dos eritrocitos injectados e afectar a função dos mesmos. O movimento e a inserção de tais proteínas continua por esclarecer.

ALTERAÇÕES DA HEMOGLOBINA E DA PERMEABILIDADE ERITROCITÁRIA NA MALÁRIA

Manuela Nunes

Hemoglobina

A função fisiológica desempenhada pela hemoglobina depende das características estruturais da molécula e do estado de oxidação-redução do seu grupo heme.

Os eritrocitos estão constantemente em contacto com oxigénio molecular e como tal, mesmo em condições fisiológicas, estará sempre presente uma percentagem (cerca de 3%) de hemoglobina cujo ferro do grupo heme está oxidado em Fe³⁺ (metahemoglobina).

O glóbulo vermelho dispõe de mecanismos de defesa anti-oxidante, do qual se destaca a acção da

metahemoglobina redutase. Esta via de redução da hemoglobina necessita de potencial fornecido por nucleótidos adenílicos e flavínicos (Fig. 5).

A depleção metabólica globular e consequente diminuição de ATP comprometem a formação de intermediários dos sistemas enzimáticos anti-oxidantes.

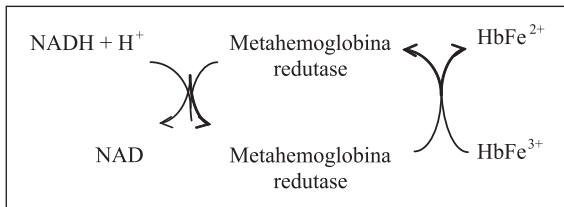


Fig. 5 – Esquema do conjunto de reacções envolvidas na redução da metahemoglobina por meio da metahemoglobina redutase.

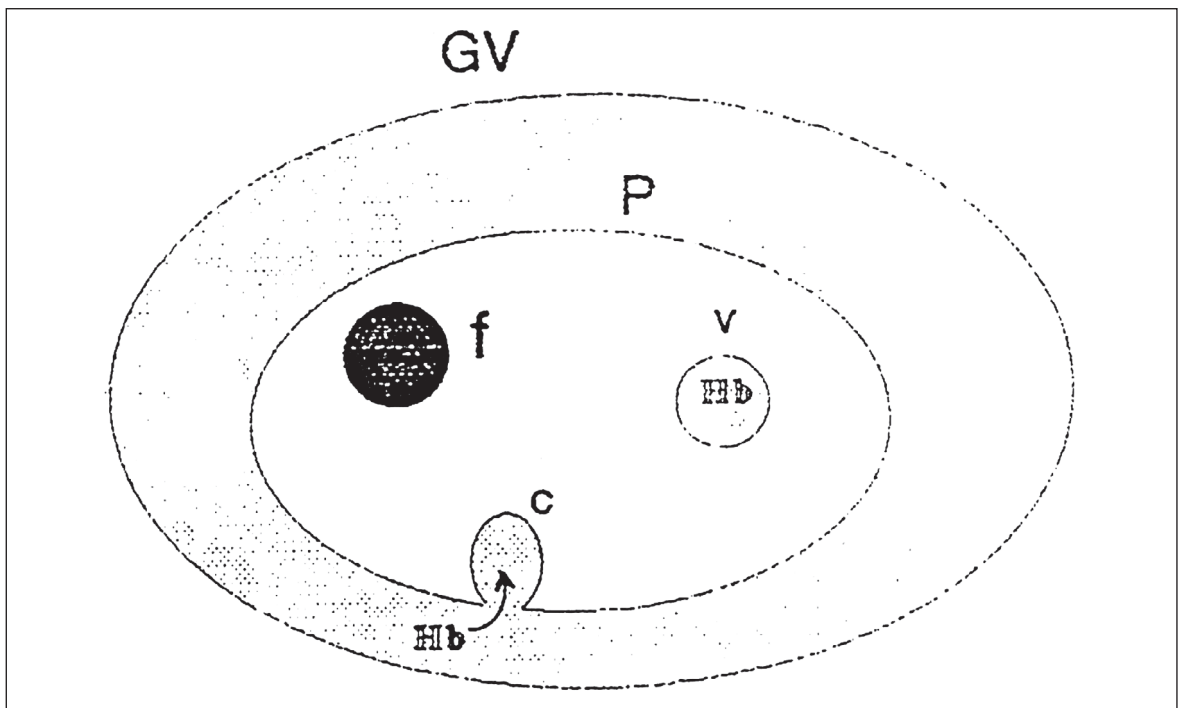
Em glóbulos vermelhos parasitados com plasmódio na fase assexuada do ciclo de desenvolvimento (estadio de trofozoíto), verifica-se aumento

da concentração de metahemoglobina, antecedendo a digestão intraparasitária desta proteína.

Na fase de desenvolvimento intraeritrocitário (trofozoíto), correspondente a aumento do metabolismo do parasita, a hemoglobina constitui uma fonte de aminoácidos, pelo que é promovida a sua degradação.

A digestão da hemoglobina constitui uma via metabólica intraparasitária iniciada por uma protease aspártica. Neste processo, após a ingestão de hemoglobina por endocitose da membrana do parasita (formação de citostoma), segue-se a degradação em vacúolos digestivos (fagossoma) (Fig.6).

A proteólise da hemoglobina, indispensável à obtenção de nutrientes para o metabolismo do plasmódio, é um processo específico e eficiente, pelo que se pensa que os vacúolos envolvidos no processo são estruturas que têm como objectivo primário a degradação da hemoglobina. Como resultado surgem no interior dos vacúolos digestivos partículas



Legenda: GV – glóbulo vermelho, P – parasita, c – citostoma (formado por endocitose), v – vesícula com hemoglobina, f – fagossoma (vacúolo digestivo), Hb – hemoglobina. (adaptado de fotomicrografia, D.E. Goldberg et all. Proc. Natl. Acad. Sci. 1990; 87:2931-2935).

Fig. 6 – Representação esquemática do processo conducente à degradação da hemoglobina em eritrocitos parasitados com plasmódio.

cristalinas formadas por associação de grupos heme, que tomam a designação de hemozoína.

Permeabilidade eritrocitária

A permeabilidade eritrocitária é em parte determinada pela constituição estrutural da membrana. As diferenças de concentração entre o meio interno e externo são mantidas por permeabilidade selectiva da membrana a moléculas e iões.

As alterações na permeabilidade da membrana induzem desequilíbrio iónico que, ao influenciar a osmolalidade intraglobular, contribuem para o processo hemolítico. A hemólise é caracterizada por perda da integridade estrutural da membrana, ruptura do eritrócito e saída para o meio do conteúdo intraglobular.

O fluxo de moléculas e iões entre o meio intra e extraglobular é mediado por proteínas de membra-

na. Estes movimentos processam-se por mecanismos que podem requerer ou não gasto de energia. Nas situações em que não ocorre consumo directo de energia referimo-nos a transportadores, quando ocorre gasto energético designam-se por bombas. Ocorre também passagem de iões positivos através de estruturas em canal sem dispêndio de energia e sempre a favor do gradiente de concentração (Fig. 7).

Nos glóbulos vermelhos parasitados pelos trofozoítos, no início do ciclo de reprodução assexuada, verificam-se alterações na permeabilidade da membrana como resultado da actividade metabólica do parasita. Esta situação relaciona-se com necessidades em nutrientes e com o aumento de produtos de excreção resultantes do metabolismo.

O aumento da capacidade de transporte da membrana em eritrócitos parasitados, quer qualitativa quer quantitativamente, regista-se para aminoácidos essenciais, glicose, purinas, lactato, ferro e outros metais, e iões (tais como K^+ , Na^+ , Ca^{++}).

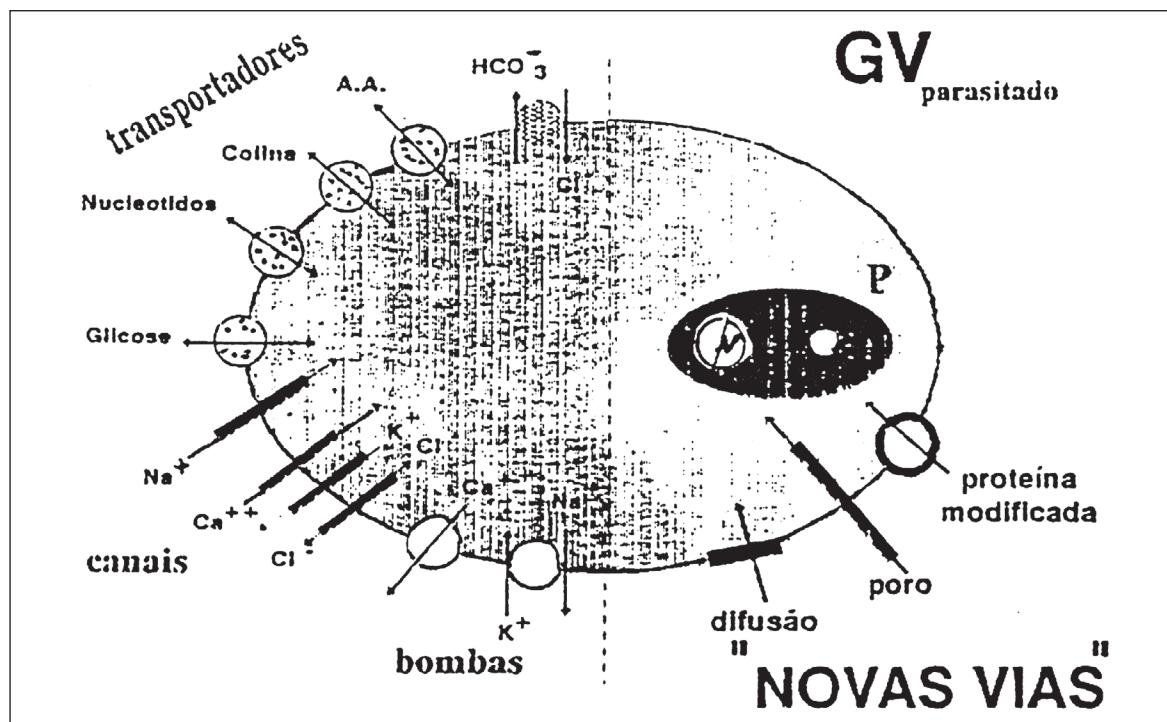


Fig. 7 – Representação esquemática das principais vias de transporte de moléculas e iões em glóbulos vermelhos normais. Representação de “novas vias” de permeabilização induzidas nos eritrócitos por parasitação com plasmódios. (adaptado de Z. L.Cabantchik. Blood. 1989; 74:1464-1471).

As modificações da permeabilidade dos eritrocitos portadores de plasmódios têm sido explicadas por “novas vias” de permeabilização, ou por alterações nos mecanismos de transporte existentes (Fig. 7). O aumento da capacidade de permeabilização aos aniões e substâncias electrolíticas parece associado à indução de passagens do tipo “poro” menos específicas e distintas da banda 3. Esta via consistiria num “poro” estreito (diâmetro aparente de 0,7nm), carregado positivamente, com carácter hidrofílico, não permitindo a passagem de catiões.

Ao desenvolvimento intra-eritrocitário do plasmódio corresponde um aumento da permeabilidade da membrana, pelo que foi sugerido por alguns autores que as “novas vias” sejam o resultado da inserção na membrana globular de polipéptidos sintetizados pelo parasita (Fig. 7).

Além do mecanismo já proposto para o aumento da permeabilidade têm sido consideradas as seguintes hipóteses:

- Criação de uma interface lípido-proteína que permitiria a passagem de compostos com carácter hidrofóbico;
- Modificações estruturais quer nas proteínas transportadoras quer nos lípidos circundantes, com indução de alterações no transporte.

A depleção metabólica que se verifica nos eritrocitos tem como consequência a alteração no conteúdo iónico intraglobular. Estes glóbulos vermelhos apresentam aumento da concentração intraglobular de Na^+ e de Ca^{++} , associado ao mau funcionamento, respectivamente, da bomba de Na^+/K^+ e da bomba de Ca^{++} , por carência em ATP.

A presença de iões cálcio em excesso (cerca de 10' o teor normal) nos eritrocitos parasitados conduz a modificações químicas e estruturais no citoesqueleto, que terão como consequência alterações na elasticidade da membrana.

A membrana dos glóbulos vermelhos regula, por meio de uma permeabilidade selectiva, a homeostasia do meio intraglobular conducente ao

desempenho das funções fisiológicas do eritrocito. As alterações da permeabilidade que contribuem para a perda de deformabilidade eritrocitária conduzem à remoção da circulação destes eritrocitos.

As anomalias de deformabilidade eritrocitária iniciam-se logo após a parasitação e parecem aumentar durante a fase de desenvolvimento assexuado intraglobular. As modificações que têm sido descritas como contribuindo para a perda de funcionalidade dos eritrocitos resultam da diminuição da viscoelasticidade da membrana eritrocitária, da diminuição relação área /volume e da depleção metabólica globular interna resultante do metabolismo do parasita.

A par da remoção da circulação de glóbulos parasitados ocorre hemólise intravascular, após a conclusão do ciclo assexuado (produção de gametócitos), que se caracteriza por saída de merozoítos e ruptura dos glóbulos parasitados.

MALÁRIA – ALTERAÇÕES HEMORREOLÓGICAS

Carlos Santos Moreira

Após a invasão dos glóbulos e durante a sua maturação intraglobular o parasita vai provocar múltiplas alterações estruturais e funcionais. Apenas serão abordadas as implicações hemorreológicas, que as alterações atrás citadas originam.

Resumidamente as alterações hemorreológicas dividem-se em três tipos:

- Perda da deformabilidade eritrocitária;
- Aumento da adesividade do glóbulo vermelho ao endotélio;
- Capacidade de formação de rosetas (agrupamento pluricelulares).

Perda da Deformabilidade Eritrocitária

Os doentes infectados sofrem complicações isquémicas, particularmente aqueles com a forma

de malária cerebral, causa “major” de mortalidade da doença. Pensa-se que o principal factor responsável pela sequestração do parasita e oclusão microvascular seja a aderência ao endotélio vascular. Contudo, as alterações da deformabilidade devem igualmente contribuir para esta entidade nosológica.

Após a invasão e durante a maturação do *P. falciparum* manifesta-se, progressivamente, diminuição da deformabilidade eritrocitária. Esta alteração depende de vários factores, nomeadamente: modificações da viscoelasticidade da membrana, da relação superfície/volume celular e do ambiente intracelular (quer as propriedades do parasita, quer a sua fixação à membrana eritrocitária).

A diminuição da deformabilidade eritrocitária pode também ser motivada pelo rearranjo de proteínas do citoesqueleto, envolvendo a espectrina.

Aumento da Adesividade do Glóbulo Vermelho ao Endotélio

A aderência do eritrocito infectado ao endotélio vascular desempenha uma função importante na patogenia da doença. A citoaderência dos glóbulos infectados nas vénulas pós-capilares vai promover a sobrevivência do parasita, impedindo a sua passagem pelo baço e ao ocluir vasos a nível cerebral, está na génese da malária cerebral.

Foi demonstrado que o anticorpo M OKM5 (sintetizado “in vitro”) inibe a aderência dos glóbulos infectados ao endotélio. Este anticorpo reage com células endoteliais, monocitos e plaquetas, identificando uma glicoproteína de 88 KD (CD36) na membrana dessas células. Assim, as glicoproteínas parecem intervir na aderência do eritrocito infectado. A trombosporina, uma glicoproteína solúvel envolvida em numerosas interacções intercelulares e sintetizada pelas células endoteliais, pode ser o elemento central do processo, fixando-se por um lado à glicoproteína CD36 e pelo outro ao eritrocito infectado (num ligando induzido pelo parasita).

A indução da expressão da molécula CD36 pelas células do endotélio vascular do cérebro

associada à infecção pela malária, com subsequente sequestração dos glóbulos infectados, poderia contribuir para explicar a malária cerebral.

Capacidade de Formação de Rosetas

A formação de rosetas envolve a aderência de membranas de eritrocitos infectados às de eritrocitos não infectados, sendo inibida por moléculas de IgG provenientes de dadores imunes ao *P. falciparum*. Igualmente é inibida pela heparina, que impede a reinvasão dos eritrocitos pelos merozoítos, não estando contudo provada a relação entre a formação de rosetas e a invasão do eritrocito pelo plasmódio.

Nos doentes com malária cerebral foi demonstrada a formação de rosetas; o plasma destes doentes não tem geralmente actividade anti-roseta. Em contraste, nos doentes com formas de malária mais ligeiras foi demonstrada aquela actividade do plasma. Quando se fraccionavam os plasmas de doentes pouco graves, a actividade anti-roseta estava associada à fracção imunoglobulínica do plasma, sugerindo a intervenção de anticorpos.

A formação de rosetas poderá estar incluída na génese da malária cerebral, podendo os anticorpos anti-roseta modificar a evolução natural da doença.

INVASÃO DOS GLÓBULOS VERMELHOS PELO PARASITA DA MALÁRIA

Rosa Estrela S. Inácio

A invasão dos glóbulos vermelhos pelos merozoítos constitui a etapa inicial do desenvolvimento do ciclo eritrocitário do parasita da malária.

O processo de invasão é rápido (cerca de 20 segundos) mas complexo, envolvendo várias etapas:

- Ligação do merozoíto à membrana do glóbulo vermelho (GV);

- Orientação da merozoíto ligado de modo que a sua extremidade apical se oponha à membrana do GV;
- Formação de uma junção entre o merozoíto e o GV;
- Invaginação da membrana da GV à volta da ligação do merozoíto para formar um vacúolo dentro do GV;
- Encerramento das membranas do GV e do vacúolo depois de completada a invasão.

Foram descritos à superfície do merozoíto longos filamentos com 20 nm em forma de Y e T, que podem ser o modo de ligação inicial. Os merozoítos podem aderir por qualquer parte da superfície ao GV mas, para que a entrada ocorra, é essencial a orientação e ligação pelo pólo apical que contém microorganitos: anel apical, micronemas e “roptries”.

Vários dados indicam que o processo de invasão requer interações específicas entre o merozoíto e receptores de membrana do eritrócito.

Os eritrócitos sem determinantes para o grupo sanguíneo Duffy são invulneráveis à infecção pelo *P.vivax*. A resistência natural a esta infecção entre os negros da África Ocidental está relacionada com a alta-frequência do fenotipo Duffy (-) que parece ser uma adaptação genética altamente específica. Esta hipótese implica que a selecção pelo *P.vivax*, uma doença que causa baixa morbidade e mortalidade, tenha sido muito forte naquela região, o que reforça a ocorrência de alterações evolutivas a nível da GV e do parasita.

Quanto à invasão do eritrócito pelo *P. falciparum*, os estudos revelaram:

- Os receptores da GV parecem ser as glicoforinas A e B;
- Duas proteínas de superfície do merozoíto medeiam a ligação ao GV;
- Foi isolado e caracterizado um gene para aquelas proteínas;
- A banda 3 da membrana da GV parece ter uma interacção de alta afinidade a componentes de superfície do merozoíto.

As zonas da membrana do eritrócito às quais o parasita se une tornam-se espessas. O microscópio electrónico revela que um produto dos organitos apicais liga a extremidade do merozoíto ao GV.

Desenvolve-se uma invaginação localizada da membrana do GV para a qual também contribuem produtos dos organitos do parasita e onde a densidade das partículas intramembrana diminui. Forma-se o vacúolo parasitóforo que engloba o merozoíto e a membrana do eritrócito funde-se no ponto de entrada.

Há uma relação importante entre a susceptibilidade do GV e a sua idade metabólica.

O *P. vivax* e o *P. ovale* têm predilecção pelas células jovens enquanto o *P. malariae* diz-se invadir só células maduras. Investigação de infecções agudas *in vivo* e culturas *in vitro* mostraram que a invasão do *P. falciparum* era maior nos eritrócitos mais jovens do que nos mais velhos.

Há pelo menos 3 possíveis explicações para susceptibilidade das células mais jovens:

- maior densidade de receptores;
- aumento da actividade metabólica;
- maior deformabilidade.

Malária e Alterações Genéticas dos Glóbulos Vermelhos

O GV é o alvo principal do parasita, porque:

- constitui uma fonte rica de nutrientes;
- é um tecido rapidamente renovável;
- é facilmente acessível ao mosquito;
- é um meio intracelular que pode ajudar o parasita a proteger-se da resposta imune do hospedeiro.

O parasita da malária, principalmente o *P. falciparum*, é responsável por uma doença com morbidade e mortalidade extremamente altas; como consequência, representa um poderoso agente selectivo na população humana. São conheci-

dos factores globulares que conferem resistência à parasitose, com destaque para os seguintes:

Hemoglobina S

Estudos epidemiológicos e clínicos sugerem que indivíduos com traço falciforme (AS) infectam-se com *P. falciparum* mas poucos morrem da infecção, comparativamente a indivíduos com hemoglobina normal (AA).

O gene que codifica a hemoglobina S (Hb-S) é o exemplo clássico de polimorfismo equilibrado, isto é, da persistência de um gene potencialmente letal numa dada população.

A velocidade de falciformação dos eritrócitos AS parasitados e desoxigenados é superior à dos não parasitados. A destruição acelerada dos eritrócitos parasitados é provavelmente um dos mecanismos pelos quais os portadores AS têm protecção contra o *P. falciparum*.

As células parasitadas AS que sobrevivem durante a fase de trofozoito podem estar comprometidas na esquizogonia vascular profunda. Aqui os eritrócitos parasitados aderem às superfícies endoteliais das vénulas através de excrecências na membrana, induzidas pelo parasita, e aquelas tornam-se parcial ou totalmente obstruídas levando à hipóxia e à diminuição da pH sanguíneo. Tais condições favorecem a falciformação e comprometem a maturação do parasita.

A baixa concentração de K⁺ intracelular induzida pela falciformação pode ser determinante para o crescimento do parasita. Uma concomitante perda de água pode aumentar a CMHG e acentuar a polimerização de Hb S. A Hb S polimerizada parece ser um mau substrato para as proteases do parasita e pode interferir com algumas das suas funções.

Hemoglobina C

Há uma diminuição acentuada do crescimento do *P. falciparum* nas células CC devida, por um lado, à cristalização desta hemoglobina em

meio hiperosmolar e, por outro, à incapacidade de se completar a esquizogonia com libertação dos merozoítos. Este facto pode estar relacionado com o aumento da resistência osmótica daquelas células.

Hemoglobina E

Há atraso de crescimento do parasita tanto nas células EE como nas AE, embora sendo mais marcado nas primeiras.

Sendo a Hb E um tanto instável pode induzir lesão oxidativa dos parasitas por formação de radicais livres.

Têm sido verificados níveis significativamente mais altos de anticorpos antimalária e baixa parasitemia em portadores de Hb E, quando comparados com indivíduos normais nas mesmas áreas. Os eritrócitos AE e EE parasitados são fagocitados mais rapidamente do que os normais infectados.

Hemoglobina F

O crescimento do parasita está atrasado na presença de Hb F. Todas as células que contêm Hb F são sensíveis ao stress oxidativo, o que pode lesar o parasita.

A possibilidade de protecção da Hb F tem numerosas aplicações:

- contribuição para a baixa frequência de malária durante os 6 primeiros meses de vida;
- pode proteger os heterozigóticos para muitas hemoglobinopatias, particularmente a talassémia, em que há atraso na diminuição de Hb F durante os 2 primeiros anos de vida quando a mortalidade pela malária é mais alta;
- pode explicar a prevalência da PHHF nas áreas de malária.

Talassémias

Os estudos têm levado a várias teorias no que respeita ao modo como a deficiência da produ-

ção de globina nos eritrócitos da talassémia podem atrasar o crescimento do parasita:

- deficiência de Fe intraeritrocitário;
- interação de deficiências nutricionais;
- aumento da susceptibilidade ao “stress” oxidativo;
- aumento da vulnerabilidade à lesão mediada pelas células (fagocitose);
- aumento e persistência de Hb F na infância;
- baixo conteúdo de hemoglobina

Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase

O stress oxidativo é a hipótese principal para os mecanismos de resistência dependentes da deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). O parasita depende do NADPH da célula hospedeira para cofactor da sua glutatíon redutase.

Os parasitas parecem adaptar-se e normalizarem o seu crescimento depois de 4 a 5 ciclos nas células deficientes.

A hipótese de as mulheres heterozigóticas para a deficiência de G6PD, particularmente do genótipo Gd^B /Gd^A, estarem protegidas das infecções letais da malária tem sido baseada nos conhecimentos da G6PD codificada pelo parasita. Assim, os parasitas podem invadir eritrócitos Gd normais ou Gd^A durante ciclos sucessivos, sendo o estímulo para o parasita se adaptar formas deficientes de G6PD estaria significativamente atenuado.

Os homens hemizigóticos, completamente deficientes em G6PD, podem ter uma pequena vantagem, talvez significativa. O atraso do crescimento do parasita durante 3 a 5 ciclos (6 a 10 dias), para a adaptação através da activação do gene da G6PD, pode diminuir a mortalidade e a morbidade.

O estudo da resistência hereditária do GV à malária tem aumentado os conhecimentos da bioquímica e fisiologia da interacção hospedeiro-parasita e sugerido locais potenciais para intervenção terapêutica.

MALÁRIA: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

J. Melo Cristino

O diagnóstico laboratorial da malária faz-se essencialmente pela pesquisa do parasita no sangue periférico, por exame directo. Utilizam-se duas técnicas: gota espessa e esfregaço.

A gota espessa é uma técnica de concentração que facilita a pesquisa do parasita, mas habitualmente não permite fazer o diagnóstico de espécie. Os eritrócitos são previamente hemolisados para permitir a observação das formas parasitárias.

O esfregaço possibilita a observação das formas parasitárias e das alterações eritrocitárias concomitantes. Os eritrócitos permanecem intactos, o que permite fazer a identificação da espécie de *Plasmodium* responsável pela doença.

Na observação do esfregaço devem ser consideradas as características dos eritrócitos parasitados (dimensão, forma e presença de granulações), dos parasitas (trofozoíto ou forma em anel, esquizonte ou rosácea e gametócitos masculinos e feminino) e a densidade do parasitismo.

Na infecção por *P. malariae* os eritrócitos não apresentam alterações ou estão ligeiramente diminuídos de volume. A densidade do parasitismo é baixa. O trofozoíto tem núcleo e citoplasma alongados, por vezes adquirindo uma forma em faixa característica. O esquizonte maduro apresenta uma rosácea típica com 6 a 8 merozoítos na periferia e com o pigmento malárico no centro. Os gametócitos ocupam a maioria do glóbulo, têm um núcleo grande e observa-se pigmento malárico em volta ou sobre o núcleo.

Na infecção por *P. vivax* observa-se aumento de volume dos eritrócitos, que contêm granulações de Schuffner. A densidade do parasitismo é média. Os trofozoítos têm formas em anel irregulares, por vezes amibóides. Os esquizontes maduros apresentam uma rosácea com cerca de 16 merozoítos. Os gametócitos

ocupam a totalidade do eritrócito, têm um núcleo grande, citoplasma irregular e observa-se pigmento malárico no interior.

Na infecção por *P. ovale* os eritrócitos estão ligeiramente aumentados de volume, alongados (em oval) e por vezes franjados numa ou nas duas extremidades. Contêm granulações de Schuffner. A densidade do parasitismo é média ou baixa. Os trofozoítos não têm características especiais, os esquizontes maduros apresentam rosáceas com 8 a 10 merozoítos e os gametócitos ocupam a totalidade do glóbulo.

Na infecção por *P. falciparum* os eritrócitos não apresentam alterações significativas. A densidade do parasitismo é elevada, observando-se frequentemente poliparasitismo (dois ou mais parasitas dentro do mesmo eritrócito). O trofozoíto tem forma em anel fino, muito bem desenhado. Os esquizontes não se observam no sangue periférico. Os gametócitos têm forma típica, em banana ou salsicha, deformando o eritrócito.

MALÁRIA. EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

Francisco Antunes

Epidemiologia

A malária constitui, ainda hoje, a doença parasitária mais importante em todo o mundo. Nos anos mais recentes tem-se verificado um aumento significativo do número de casos no Sudeste Asiático e na América Central. Em África a situação tem-se mantido estável. O número de casos reportados à OMS tem vindo a aumentar e está, certamente, subestimado. Actualmente vivem centenas de milhões de indivíduos em áreas endémicas de malária (Fig. 8), estimando-se que em 1986 o número de casos de paludismo tenha atingido os 500 milhões, dos quais cerca de 250 milhões causados pelo *P.falciparum*. Dado que a mortalidade é de, pelo menos, 1% na malária por *P.falciparum*, o número de mortes, naquele ano, deve ter rondado os 2,5 milhões, dos quais 1 milhão na África tropical.

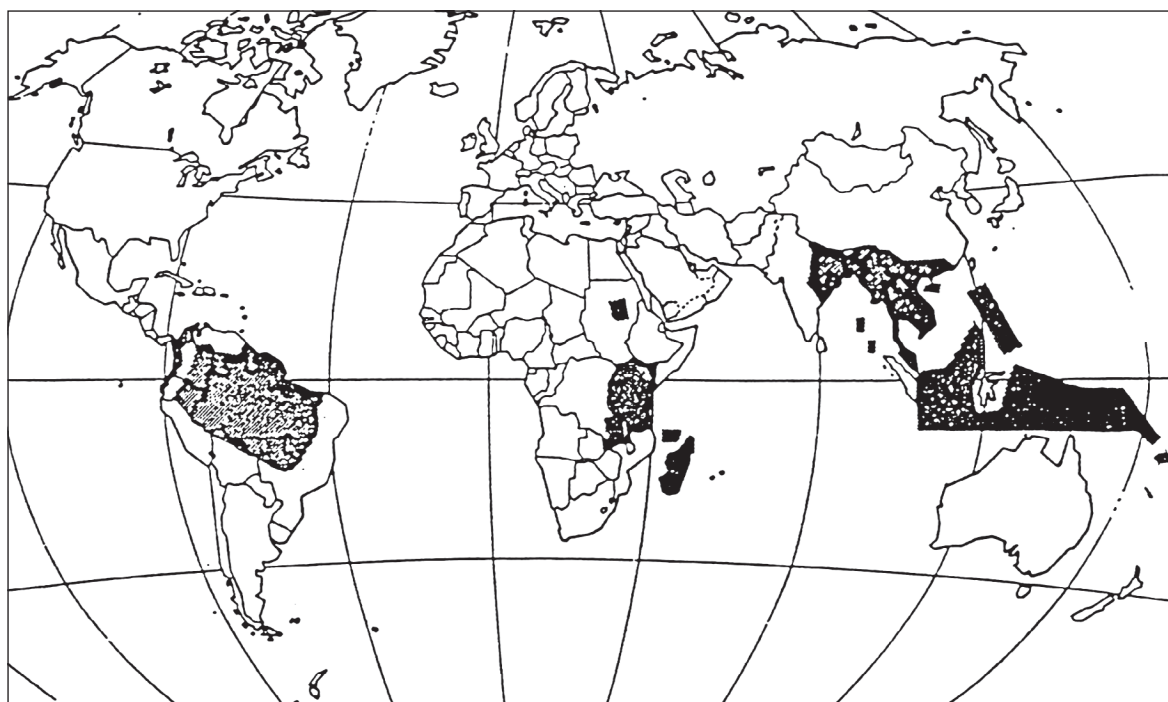


Fig. 8 – Áreas e países de Plasmodium falciparum cloroquino-resistente, Dezembro 1982 (fonte O.M.S.)

Na Europa, onde a malária foi considerada erradicada em 1975 (o último foco de malária autóctone foi extinto nesse ano na Grécia), são declarados regularmente casos de “malária importada”, o mesmo acontecendo na Austrália e nos EUA. Além disso, casos de transmissão de malária fora do comum, em indivíduos que não viajaram para fora da Europa, ocorreram na Inglaterra, Bélgica, França, Holanda e Suíça. Tal facto é devido ao transporte, nos aviões, de mosquitos provenientes de áreas de malária endémica. Por outro lado, registaram-se ainda os casos de malária acidental em trabalhadores de saúde que se picaram com agulhas utilizadas em doentes infestados com plasmódios. Em Portugal, em 1985 foi de 85 o número de casos de malária. Em regiões não endémicas continuam a verificar-se mortes “indevidas” por malária, dado que alguns médicos se recusam a aceitar a importância que tem para a clínica a história geográfica, ou ignoram-na quando é necessária; assim, num doente com febre (e/ou em coma) é mandatória a colheita de dados epidemiológicos, e confirmando-se a permanência em área endémica de malária é obri-

gatória a pesquisa de plasmódios no sangue periférico, ou dar ao doente o benefício da dúvida e instituir terapêutica antimalárica “presuntiva”.

No Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria foram diagnosticados e tratados, de 1977 a 1986, 65 doentes com malária, com 1 caso mortal.

Um dos problemas mais graves que se coloca em relação à malária é a ocorrência de resistência aos antimaláricos em geral, e à cloroquina em particular. Este fenómeno que se regista para qualquer das espécies de plasmódios humanos, mas em especial para o *P.falciparum*, verificou-se pela primeira vez no Sudoeste Asiático, estendeu-se à Índia, à América do Sul e atingiu a África, coincidindo com a área de distribuição desta espécie de plasmódio (Fig. 9).

Distribuição das Espécies de Plasmódios

Cerca de 50% dos casos de malária são devidos ao *P.falciparum*, um pouco menos causados pelo *P.vivax* (45%), sendo de cerca de 5% por

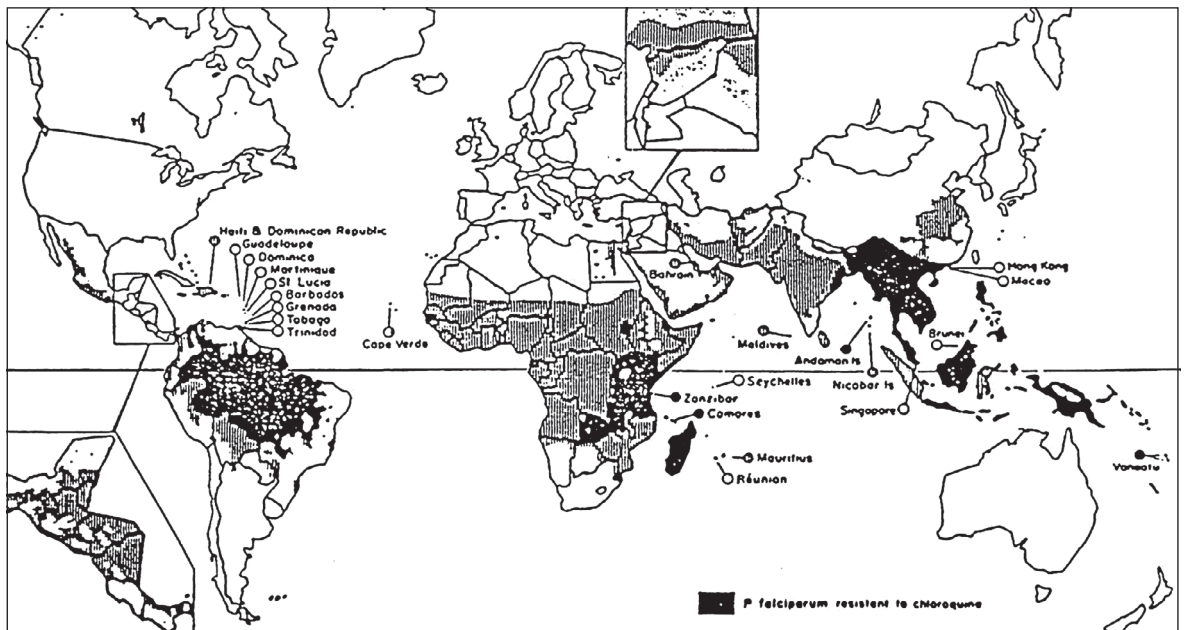


Fig. 9 – Distribuição geográfica da malária, Junho 1982 (fonte O.M.S.)

P.malariae e de <1% pelo *P.ovale*. A malária pelo *P.falciparum* distribui-se uniformemente por toda a região tropical, o mesmo acontecendo à malária pelo *P.vivax*, com excepção da costa ocidental de África onde não se encontra nas populações autóctones de raça negra (ausência do factor Duffy). A malária por *P.malariae* (idêntico ao *P.rodhaini* dos chimpanzés), tem uma distribuição “salpicada”, podendo no continente africano considerar-se como uma zoonose, mas também se encontra noutras regiões tropicais, o mesmo acontecendo com o *P.ovale*.

Transmissão

Mecanismos naturais

A transmissão processa-se pela picada do mosquito *Anopheles*, sendo habitualmente a fonte de infecção o homem (constitui provável excepção a malária por *P.malariae*), tendo no seu sangue gametócitos maduros em quantidade e proporção adequadas (4 gametocitos fêmeas/l gametócito macho). Os transmissores são *Anopheles*, cujas características mais importantes em relação à capacidade vectorial são a susceptibilidade à infecção, a antropofilia, a longevidade e a sua densidade. A população susceptível é constituída por todos os indivíduos expostos ao vector e residentes em regiões endémicas, constituindo excepção os indivíduos Duffy negativos (resistentes à infecção pelo *P.vivax*) e aqueles com traços falciformes (resistentes à infecção pelo *P.falciparum*).

Mecanismos ocasionais

Os mecanismos ocasionais de transmissão incluem todos aqueles que não se processam pela picada do *Anopheles*. Assim, são incluídos neste grupo as seguintes formas de transmissão:

a) Transfusional. Na malária transfusional não há recaídas, visto que são injectadas na cir-

culação as formas eritrocitárias do ciclo esquizogónico dos plasmódios, que não invadem o fígado;

b) Congénita. A malária congénita tem maior probabilidade de ocorrer em áreas de menor endemicidade, visto que os anticorpos maternos acabam por ter uma acção protectora no recém-nascido em áreas de maior endemicidade;

c) Outras. Nestas incluem-se a malária accidental nos toxicodependentes e nos trabalhadores de saúde, e a malarioterapia que foi utilizada no tratamento da sífilis do SNC (antes do advento da penicilina) e, ainda, nos indivíduos que se expõem a estudos experimentais.

Clínica

O período de incubação é variável, dependendo da espécie do plasmódio e do estado imunitário do hospedeiro:

| | |
|----------------------|--------------|
| <i>P. falciparum</i> | – 8-15 dias |
| <i>P. vivax</i> | – 10-15 dias |
| <i>P. ovale</i> | – 11-16 dias |
| <i>P. malariae</i> | – 28-37 dias |

Os sintomas da malária são caracterizados pelos acessos (paroxismos) de calafrios, febre e sudorese, que ocorrem a intervalos regulares dependendo do tempo do ciclo esquizogónico eritrocitário. Nos *P.vivax* e o *P.ovale* os paroxismos têm uma periodicidade de 48 horas (terça benigna), no *P.malariae* a periodicidade é de 72 horas (quarta) e no *P.falciparum* o ciclo esquizogónico é mais irregular, podendo a periodicidade ser de 24, 36 (terça maligna) ou 48 horas. Mas nalguns casos não existe a regularidade destes paroxismos, particularmente nas infecções por *P.falciparum*, podendo considerar-se a malária como a grande simuladora de outras doenças infecciosas.

A esplenomegalia e a hepatomegalia estão ligadas à proliferação e à hiperplasia dos macrófa-

gos envolvidos na fagocitose dos parasitas. A anemia e a trombocitopenia podem ocorrer nos doentes parasitados com qualquer uma das 4 espécies de plasmódios humanos, mas os quadros clínicos graves estão quase sempre associados à malária por *P.falciparum*.

A gravidade e as complicações da malária pelo *P.falciparum* (malária cerebral, anemia grave normocítica, insuficiência renal, edema pulmonar, hipoglicémia, choque, coagulação intravascular disseminada, convulsões generalizadas repetidas, acidémia/acidose, hemoglobinúria, icterícia, etc) têm como processo patogénico central o fenómeno de sequestração, em que as formas mais maduras dos glóbulos vermelhos parasitados aderem às vénulas pós-capilares. Este mecanismo está relacionado, exclusivamente, com o *P. falciparum* e explica a sua maior virulência quando comparada à das outras espécies de plasmódios humanos (Fig. 10).

Recrudescência e Recaiça

A recrudescência na malária é comum às 4 espécies de plasmódios humanos, sendo devida à persistência no sangue periférico de formas do ciclo esquizogónico eritrocitário. O intervalo de tempo que decorre entre a infecção original e o aparecimento da recrudescência é variável, de acordo com as espécies de plasmódios:

- P.falciparum* – 1-2 anos
- P.vivax* e *P.ovale* – 4-5 anos
- P.malariae* – até 50 anos

As recaídas só se verificam em relação aos *P.vivax* e *P.ovale*, dado que apenas nestas espécies existem as formas denominadas hipnozoítos, que podem persistir latentes no fígado por algum tempo (2 anos ou mais). Nestes casos existe invasão periódica do sangue por merozoítos, a partir da-

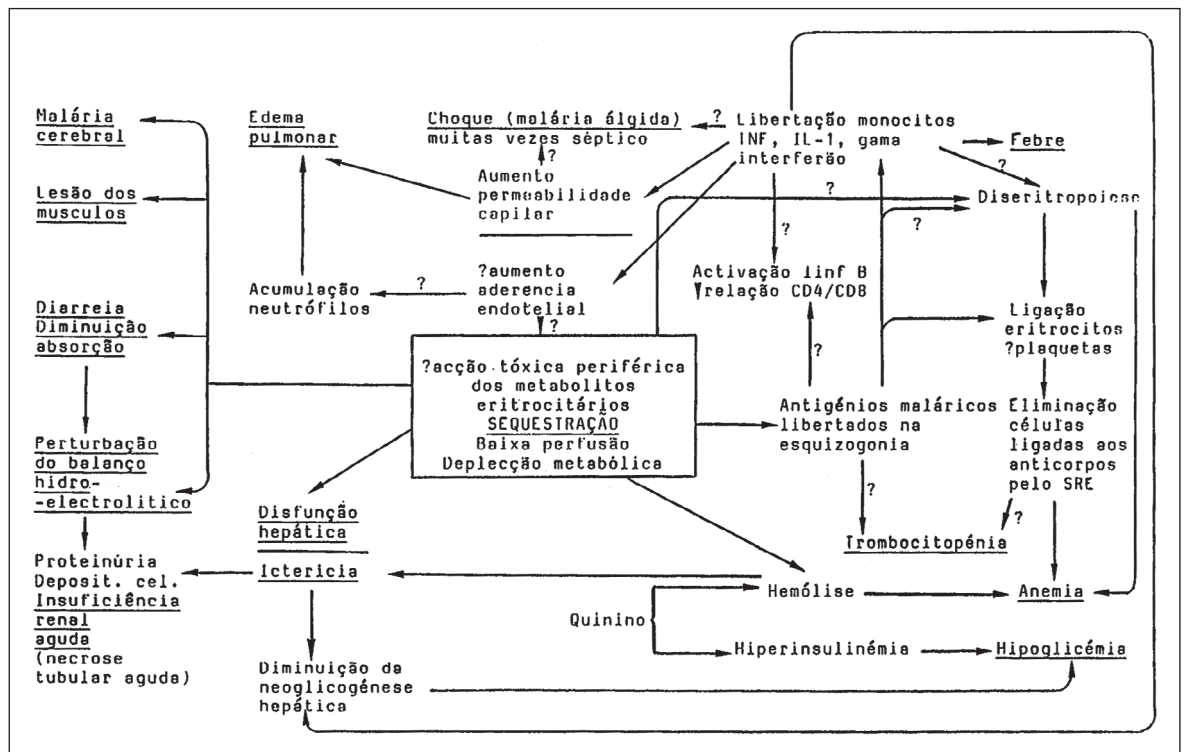


Fig. 10 – O papel central da sequestração dos eritrocitos na patogenése da malária por *P. Falciparum* (Robron e Berendt, Curr Opin Inf Dis 5, 1989)

queles hipnozoítos. À medida que o tempo passa as recaídas vão-se tornando mais espaçadas.

Tratamento

– *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale*, *P.falciparum* sensíveis à cloroquina:

Fosfato de cloroquina (Resoquina, Aralen, Nivaquina)¹

| | | | |
|---------|-------|---------|-------|
| 1.º Dia | 600mg | 6 horas | 300mg |
| 2.º Dia | 300mg | | |
| 3.º Dia | 300mg | | |

Total 1500mg

Nas infecções por *P.vivax*/*P.ovale*, a partir do 4.º Dia:

Fosfato de primaquina¹

15mg/dia durante 14 dias²

– *P.falciparum* em regiões de cloroquino-resistência (Sudoeste Asiático, América do Sul, RI e RII cloroquino-resistência em África):

Sulfato de quinino¹

600mg 8/8 horas durante 5 dias

No 6.º Dia:

Sulfadoxina + Pirimetamina (“Fansidar”)¹

1500mg + 75mg, em toma única

– *P.falciparum* cloroquino-resistente (Sudeste Asiático-Tailândia) ou cloroquino/“Fansidar”/quinino-resistente (Sudoeste Asiático-Tailândia, Papua, Nova Guiné):

Sulfato de quinino¹

600mg 8/8 horas, oral, durante 7 dias

Associado a...

Tetraciclina¹

250 mg 6/6 horas, durante 7 dias

– Nos quadros clínicos graves ou quando a via oral é impraticável:

Cloroquina – por via endovenosa

200mg 6/6 horas (não exceder 800 mg/dia), administração lenta

Quinino – por via endovenosa

500mg 6/6 horas (não exceder 2 g/dia) diluídos em 500 ml de soro glicosado, administrados no tempo mínimo de 30 minutos.

Profilaxia

Fosfato de cloroquina

300 mg/semana, iniciar 2 semanas antes de viajar para região endêmica e interromper 4 semanas depois do regresso.

Em região endêmica com *P.falciparum* cloroquino-resistente:

“Fansidar”

(Sulfadoxina 500 mg + Pirimetamina 25 mg/semana)

Associado a...

Fosfato de cloroquina

300 mg/semana

– Outros antimaláricos utilizados na Malária por *P.falciparum* cloroquino-resistentes

Maloprin (Pirimetamina/Dapsona)

Mefloquina

Qinghaosu-artemisinina (derivados artesunate e artemether)

Halofantrine

Palavras-chave

Actina, adenina dinucleotido, *Anopheles*, banda 3, células endoteliais, ciclo eritrocitário, ciclo exo-eritrocitário, ciclo sexuado, citoaderência, citoesqueleto, citostoma, clínica, deformabilidade eritrocitária, degradação da hemoglobina, drogas oxidantes, entidade nosológica, epidemiologia, eritrocito, esfregaço, espectrina, esquizonte, fagosoma, fenótipo Duffy, fluidez de membrana, forma-

¹ Por via oral

² Risco de anemia hemolítica em doentes com deficiência em G6FD

ção de rosetas, fosfato, fosfolípidos, gametócito, glicoforinas, glicoproteínas, glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), gota espessa, hemoglobinas S, C, E e F, hemorreologia, hemozoína, IgG, “in vitro”, isquemia, malária, merozoíto, metahemoglobina redutase, merozoíto, monócitos, mosquito, neoproteínas, nicotinamida, organelos

apicais, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* *P. virax*, permeabilidade, patogenia, patogênese, plaquetas, plasmódio, *Plasmodium*, polimorfismo equilibrado, receptor, receptores de membrana do GV, resistência, rosácea, stress oxidativo, talassémias, tratamento, trofozoíto, vacúolo parasitóforo, vector, via das fosfopentoses, vias de permeabilização.