

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Aula desgravada de Microbiologia

09-03-07

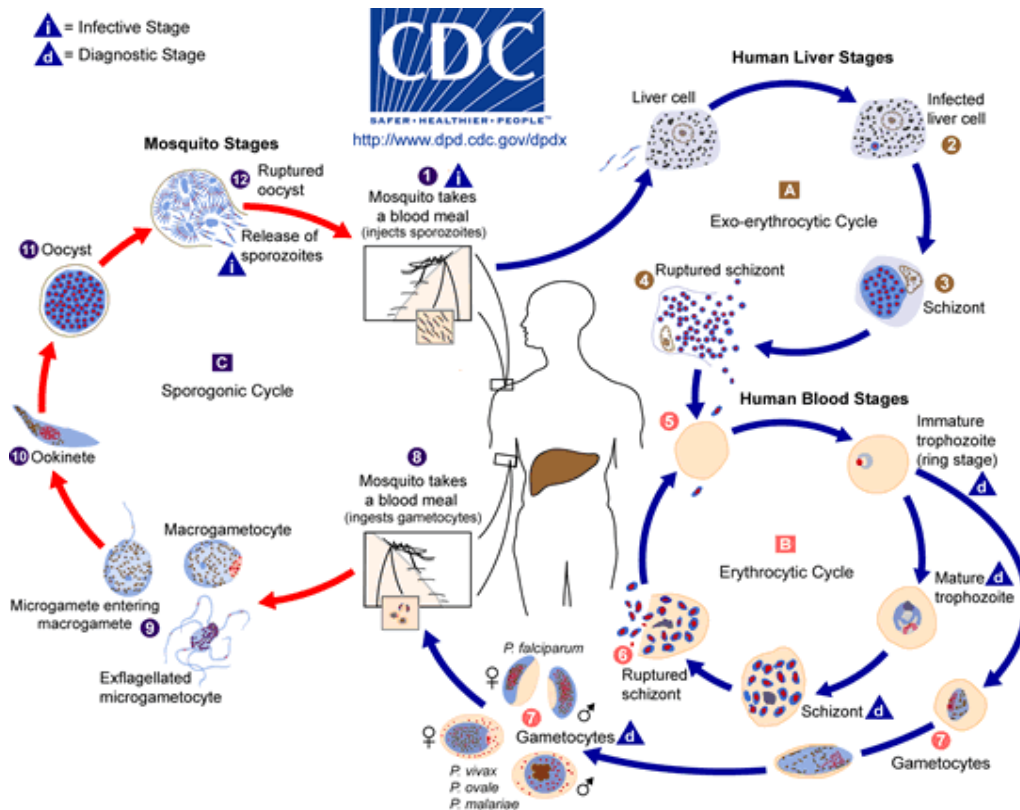
Protozoários do sangue e tecidos: *Plasmodium*. *Babesia*

“A aula tem como objectivo chamar a atenção para os aspectos mais importantes e sobretudo despertar o interesse para que as pessoas leiam um bocado mais sobre este assunto”

O parasita da malária pertence ao género *Plasmodium*. Há várias espécies que podem causar infecção mas das que infectam o homem, as mais importantes (classicamente) são: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*.

O que condiciona a distribuição e a expansão da doença é a distribuição do vector, mosquitos do género *Anopheles*. Este vector tem uma particularidade: exige uma época do ano com humidade e calor para pôr os ovos e para estes eclodirem e desenvolverem as larvas e o mosquito, mas também exige uma fase em que haja um certo arrefecimento invernal (Portugal teve malária endémica até finais dos anos 60 na zona do Douro e do Sado. Na ria de Aveiro, embora tenha aparentemente boas condições para a proliferação de mosquitos, não há variação brusca da temperatura entre o Verão e o Inverno, ao contrário das zonas anteriores em que há um Inverno mais rigoroso, e, deste modo é desfavorável a este vector).

Ciclo de Vida:



Tudo começa com a picada do *Anopheles* fêmea (o macho não vive tempo suficiente para que se complete a fase do ciclo do parasita no seu interior logo tem pouco potencial

infeccioso) que injecta a forma infectante os esporozoítos¹ que entram na corrente sanguínea, e no espaço de cerca de 1 hora vão para os hepatócitos, desaparecendo da sanguínea.

Ciclo exo-eritrocítico:

Já dentro dos hepatócitos, os esporozoítos dividem-se por esquizogonia (reprodução assexuada) formando-se uma célula gigante multinucleada que depois se divide em várias células (merozoítos) que rompem progressivamente o hepatócito, lesando-o, e entrando noutros hepatócitos.

Corresponde a uma fase de incubação em que o doente é assintomático, sendo bastante variável. Em média é de 2-4 semanas para o *P. falciparum*, *P. ovale* e *P. vivax*, sendo geralmente mais longo para o *P. malaria* (no caso do *P. malaria* pode até levar meses, sendo o tempo médio de incubação 28 dias)

Ciclo eritrocítico:

A dada altura, alguns dos merozoítos em vez de entrarem em hepatócitos vão para a corrente sanguínea e parasitam glóbulos rubros. Dentro dos glóbulos rubros o merozoíto passa o trofozoíto que assume inicialmente a forma de anel de sinete (devido a um vacúolo central), e vai amadurecendo. Seguidamente sofre novo ciclo de esquizogonia (semelhante ao que acontecia nos hepatócitos), originando merozoítos que lisam obrigatoriamente o glóbulo rubro para se libertarem e entrarem em novos glóbulos rubros.

Da lise de glóbulos rubros surge muita da sintomatologia da crise sintomática típica da malária: febre e arrepios². O doente está muito bem e subitamente surgem arrepios, tremores e febre alta que atinge 40-41°, de duração variável (pode durar 1 hora, 30 minutos ou mesmo 15 minutos mas depois desaparece), acompanhada de mialgias intensas e mal-estar.

Este ciclo de lise de glóbulos rubros, entrada em novos glóbulos e lise passado alguns dias vai ter periodicidade específica: nos casos do *P. ovale* e *P. vivax* temos malária tertians (este ciclo de lise acontece de 3 em 3 dias), no caso do *P. malaria* temos malária quartan (de 4 em 4 dias), e no caso do *P. falciparum* temos malária tertians maligna (a maior parte das vezes acontece de 3 em 3 dias mas pode causar febre dia sim dia não, diariamente, contínua ou mesmo quartan)

De vez em quando, dos merozoítos que se libertam há alguns que não entram nos glóbulos rubros e começam a diferenciar-se em gametócitos. Quando o mosquito pica um animal ou um humano infectado, ao aspirar sangue pode aspirar merozoítos (“pode aspirá-los à vontade que não lhe servem para nada”), mas também gametócitos. Se aspirar gametócitos, no intestino do mosquito dá-se a fusão entre o masculino e o feminino e começa o ciclo sexuada do parasita (o mosquito é o parasita definitivo, nós somos o intermédio – isto é mais um exemplo de que o facto de ser definitivo ou intermédio não tem relação com o grau de patogenicidade)

”Nós somos um parasita intermediário da malária, em última análise até somos hospedeiros acidentais; em África e nas zonas endémicas infelizmente isto é um acidente muito frequente.”

Os próprios glóbulos rubros ao ter o parasita no seu interior vê alteradas as suas características de superfície e torna-se “pegajoso”, resultando entupimento capilar que

¹O mosquito quando pica não suga imediatamente sangue, injecta um pouquinho de saliva para desentupir a “tromba” e é nesse bocadinho de saliva que se encontram os esporozoítos

² O 1º e geralmente o 2º ciclos de lise são assintomáticos. Só começam a febre e os arrepios quando há lise significativa dos glóbulos rubros

se torna crítico a nível renal (dá insuficiência renal que pode ser aguda mas geralmente crónica), pulmonar (causa edema e enfartes pulmonares), cardíaco (causa entupimento das coronárias) e cerebral (muito grave e frequente, sobretudo nas crianças, causando coma e morte)

➤ “O doente que desenvolve malária quantas crises vai ter?”

Mesmo que o doente tenha sido infectado uma vez e não volte às zonas endémicas (caso contrário estaria continuamente a ser picado) se não for tratado a história natural determina que: o *P. falciparum* como não refaz o ciclo exo-eritrocítico ao fim de cerca de 1 ano “cansa-se” e acaba por ser curável (se o doente não morrer devido às complicações não volta a ter malária após esse período); no caso das outras espécies, podemos ter crises de malária vários anos após a infecção. Sobretudo nos caso do *P. vivax* e do *P. ovale*, alguns merozoítos não entram inicialmente na corrente sanguínea e ficam quiescentes nos hepatócitos (hipnozoítos) o que faz com que passado uns anos possam refazer o ciclo exo-eritrocítico e causar recidivas. No caso do *P. malaria* ainda não se tem muita certeza. Pensa-se que não refaz o ciclo exo-eritrocítico hepático, mas fica num estado crítico alguns na Medula Óssea, podendo dar recaídas vários anos após a infecção.

Epidemiologia:

- É endémica nas zonas tropicais, subtropicais e temperadas com altitudes inferiores a 1500 metros³, onde exista vector e reservatório importante, seja humano ou animal (em Portugal deixamos de ter malária endémica porque embora tenhamos o vector não temos um número crítico de doentes infectados para manter o ciclo de transmissão)
- Um terço da população mundial está infectada, surgem 300-400 milhões de infecções e morrem 1-5 milhões de pessoas devido a complicações causadas pela malária: a insuficiência renal e a anemia crónica são as causas de morte mais frequentes mas formas clássicas, enquanto que nas formas mais graves de malária causadas pelo *P. falciparum*⁴ ocorre frequentemente malária cerebral

A Malária cerebral afecta 1 a 2 milhões de crianças por ano. A criança desenvolve rapidamente convulsões, entra em coma e morre em poucas horas. Sem tratamento é letal, e mesmo com o melhor tratamento disponível 1 em cada 5 morre.

De entre as espécies clássicas o mais comum é o *P. vivax*, seguido do *P. falciparum*, e depois do *P. malaria*, sendo o *P. ovale* aquele que está geograficamente mais restrita⁵. No entanto, há estirpes de *P. falciparum* resistentes à cloroquina (fármaco padrão para o tratamento da malária) que estão em clara expansão, havendo o sério risco desta espécie numericamente o *P. vivax* nos próximos tempos.

Diagnóstico:

Embora haja novos avanços na detecção de antígenos, utiliza-se sobretudo a microscopia, que é mais compatível com os recursos nas zonas onde a parasitose é endémica.

Microscopia: Procurar as diferentes formas do parasita (anel, trofozoíto, esquizonte ou gametócito), manifestações associadas nos glóbulos rubros (algumas espécies

³ O vector não consegue multiplicar-se a mais de 1500 metros

⁴ Atinge quase todos os glóbulos rubros podendo causar hipoxemia aguda que decursa com enfarte agudo fulminante

⁵ Depende de inúmeros factores Ex: Falta do antígeno de Duffy, característica de algumas populações africanas, protege contra o *P. vivax*, aumentando a incidência do *P. ovale*

desdobram a hemoglobina em globina e hematina, depositando-se o pigmento férico originando o designado pigmento malárico; o *P. malaria* e o *P. falciparum* não deformam os glóbulos rubros ao contrário do *P. vivax* e do *P. ovale* que têm apetência para glóbulos rubros jovens e deformam-nos) e ver o grau de parasitemia a nível do sangue periférico⁶

Para ter a certeza de que o sangue do doente é negativo utiliza-se a técnica da gota espessa para concentrar o parasita, no entanto, perdem-se muitas das características sugestivas de espécie.

- O aparecimento de mais de duas formas em anel dentro de cada glóbulo rubro, assim como a sua localização muito à periferia, encostadinhas à membrana é muito sugestivo de *P. falciparum*.

- No *P. malaria*, à medida que o trofozoíto evolui para esquizonte, apresenta forma de banda, ao contrário do das outras espécies que têm aspecto amebóide.

- Os esquizontes são diferentes de espécie para espécie conforme o número de núcleos e sua organização (“mas isto para vocês terá pouca importância”)

- Os gametócitos do vivax, malaria e ovale são indistinguíveis tendo forma arredondada. No caso do falciparum, apresentam a forma característica de foice.

➤ Nas espécies que não o *P. falciparum* aparecem todas as formas no sangue periférico. No caso do falciparum só aparecem os gametócitos ou (sobretudo) as formas em anel, já que as outras formas passam a estar nos órgãos, no sangue visceral.

Biologia molecular: Embora a microscopia permita quase sempre e sobretudo quando o observador é experiente, distinguir as diferentes espécies, há os casos em que tal não é possível. Para distinguir as espécies nestes casos ou para uma detecção mais rápida teria interesse a biologia molecular.

Já há primers que permitem distinguir as 4 espécies, mas não estão disponíveis para utilização de rotina pela comunidade científica.

O problema do PCR é sobretudo a sensibilidade. Embora seja de 91 a 96%, o que à primeira vista pode ser bom, é muito baixa já que, como a parasitose é extremamente frequente, deixar 4% dos casos não diagnosticados e não tratados representaria um reservatório importantíssimo para a continuação da transmissão da doença.

Detecção de antígenos: antígeno de superfície HRP-2 (presente em grande quantidade no *P. falciparum* e *P. vivax* que por serem os mais prevalentes e importantes, tornam este método relevante) e de 1 isoenzima (desidrogenase láctica característica do parasita que em termos práticos funciona como antígeno).

São de um modo geral genéricos e não permitem a distinção das espécies. São bastante promissores e já existem alguns kits disponíveis para serem usados na prática, sendo bastante rápidos. No entanto, ainda são caros e têm sensibilidade longe da desejada.

Controlo:

- A eliminação do vector seria a forma mais eficiente de eliminar a malária mas as várias campanhas de utilização massiva de insecticidas revelaram-se infrutíferas neste sentido.

- Tem-se revelado mais eficaz a desmatação das margens dos rios e ribeiros. Sabe-se que se limparmos uma faixa de 15 a 20 metros a cada lado dos cursos de água, a

⁶A amostra convém ser de um local onde haja capilares finos, daí fazer-se frequentemente a punção do lóbulo da orelha ou da ponta do dedo

incidência de mosquitos baixa abruptamente. No entanto em países que estão em guerra ou não têm recursos para coisas básicas isto não é feito, o que facilita a procriação dos mosquitos.

- Outra hipótese é a luta biológica, lançando na Natureza insectos, fungos ou outros agentes antimosquíticos.

- A nível individual é importante prevenir a picada do mosquito. Para tal devem usar-se as redes mosquiteiras, roupas que minimizem o local de picada e evitar passear à noite e ao pôr-do-sol (o mosquito pica sobretudo à noite e ao fim da tarde)

- São também importantes as populações tampão para protecção das populações locais, sobretudo nas aldeias: se for colocado no interior da aldeia um cercado com 2 ou 3 cabeças de gado, os mosquitos durante a noite picam esses animais em vez de tentarem entrar nas habitações para picar os humanos.

- Para quem viaja para as zonas endémicas é importante a quimioprofilaxia (classicamente usava-se a cloroquina, agora usa-se também a mefloquina ou ??? para os casos de *P. falciparum* resistentes à cloroquina). Convém ter em conta que a quimioprofilaxia deve ser efectuada um certo tempo antes de viajar para a zona endémica, durante todo o tempo de estadia, e continuar a toma-la durante um certo período de tempo após ter regressado (é neste último aspecto que as coisas se complicam, as pessoas tendem a deixar a medicação porque pensam já estar livres de perigo).

Modalidades tratamento:

- Terapêutica supressiva (no fundo é a quimioprofilaxia que tenta evita a infecção e a sintomatologia).

- Em quem está já infectado a modalidade de tratamento pode ser terapêutica (visa erradicar o ciclo eritrocítico), ou radical (visa erradicar o ciclo exo-eritrocítico). No caso do *P. falciparum* só faz sentido utilizar a modalidade terapêutica, mas para outras espécies, principalmente o *P. vivax* e o *P. ovale*, é importante esta modalidade radical para erradicar o ciclo exo-eritrocítico hepático e impedir as recidivas.

- A forma gametocítica visa erradicar os gametócitos eritrocíticos e prevenir a infecção do mosquito (é muito menos tóxica e pode ser importante a nível dos animais)

Fármacos:

- Antes do século XIX usava-se o quinino mas foi abandonado devido à toxicidade hepática. No entanto, foi reabilitado devido ao aparecimento de resistências aos fármacos que lhe seguiram (como a cloroquina)

- Tem-se tentado associação entre antibacterianos e antimaláricos para tentar erradicar o *P. falciparum*.

- O Artemer e o Artesumato são bastante promissores (mas são extremamente caros).

➤ As formas mistas de malária “não são muito frequentes mas não são tão raras quanto isso”. Muitas vezes surgem associados o *P. vivax* e o *P. falciparum*.

Podem originar ciclos assíncronos de malária, isto é, ao contrário do que acontece normalmente em que os merozoítos abandonam os hepatócitos todos ao mesmo tempo, nestes casos abandonam os hepatócitos em diferentes vagas, o que provoca sintomatologia em alturas diferentes (acontece também muito frequentemente com o *P. ovale* isolado) Ex: no caso do *P. ovale*, se os merozoítos abandonarem o fígado numa vaga às 8 da manhã e outra às 8 da noite, teremos 2 picos febris no mesmo dia de 3 em 3 dias.

Tipos de malária:

- Endêmica (países com o vector, parasita e reservatório suficientemente extenso para manter o ciclo de transmissão)
- Importada (indivíduos que vêm de zonas endêmicas e manifestam depois a doença, mas esta não se instala porque ou não há vector ou não há reservatório suficiente para manter o ciclo de transmissão – é o caso da Europa)
- Introduzida (Ex: na Turquia que não tinha malária endêmica há muitos anos, houve uma chegada de várias pessoas com malária ao mesmo tempo, o parasita conseguiu instalou-se no vector, e o vector arranhou reservatório na Natureza o que causou surto de malária que se não fosse devidamente controlado instalava esta parasitose e a Turquia seria zona endêmica de malária novamente)
- Transfusional (foi daqui que veio o conceito de que o P. malária fica num estado crítico no sangue ou na Medula Óssea, e não refaz o ciclo exo-eritrocítico hepático)
- Percutânea (típica dos toxicómanos. Apesar de poder ser transmitida por qualquer espécie de *Plasmodium*, não refazem o ciclo exo-eritrocítico, independentemente da espécie, já que nunca estiveram no fígado e portanto não há hipnozoítos)
- Congénita (transmissão por via placentária)

Babesioses:

- Causada por parasitas do género *Babesia*
- O vector é a carraça do género *Ixodes*
- É muito importante a nível de patologia animal (a *B. bovis* é a principal causa de morte do gado bovino e até ovino no texas)
- Nos humanos as espécies mais frequentes são a *B. microti* nos estados unidos e a *B. divergens* na Europa
- Infecções em humanos mais frequentes e sobretudo graves em esplenectomizados mas cada vez mais atingem indivíduos imunocompetentes com baço.
- Consistem numa infecção das células do sistema retículo-endotelial, causando quadro clínico crónico e arrastado dominado pela febre e fadiga e acompanhado por hepato e esplenomegalia
- O parasita é morfologicamente parecido com o *Plasmodium* (mas é mais pequeno), surgindo dentro dos glóbulos rubros, onde forma tipicamente as cruzes-de-Malta.

A aula foi baseada apenas na gravação, sem qualquer recurso ao livro por isso deve conter erros. Se houver dúvidas estejam à vontade (heldertmmartins@hotmail.com) mas o mais certo é saberem mais disto que eu.

Helder, turma 17