

## → Objetivos :

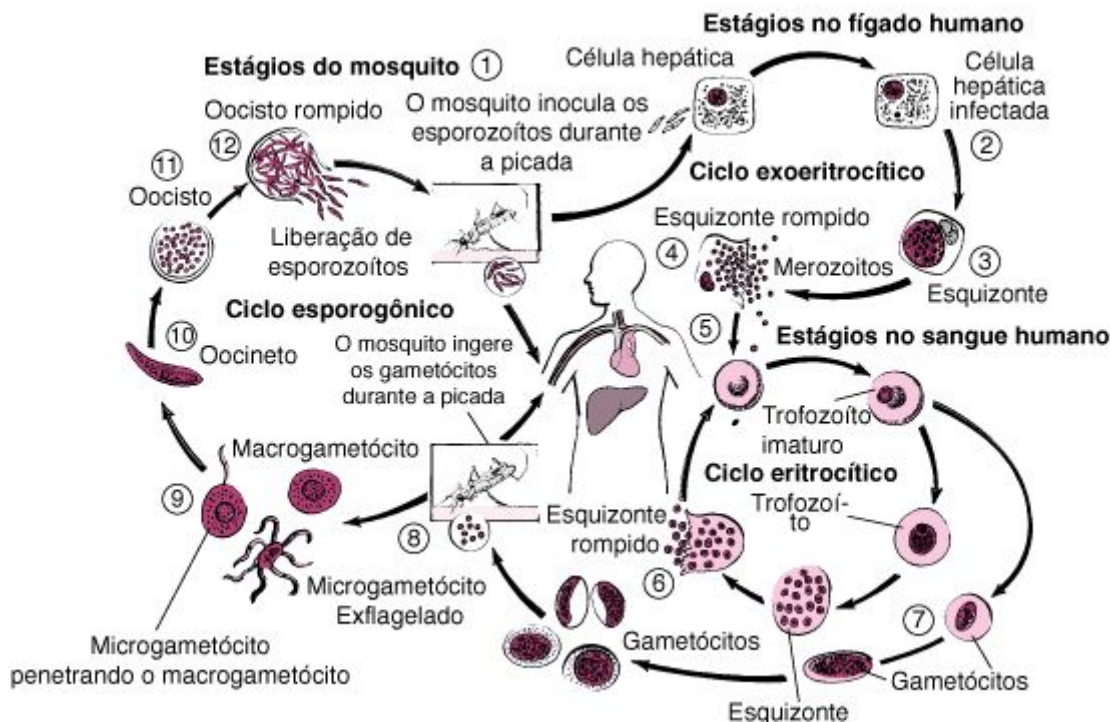
- ◆ Resumir a degradação da hemoglobina
- ◆ Descrever o ciclo da Malária
- ◆ Relacionar o ciclo da malária com os sinais e sintomas (febre, sudorese, calafrio, icterícia, fraqueza, cefaleia)
- ◆ Inferir o diagnóstico para a malária
- ◆ Relacionar a anemia falciforme com a malária

## ❖ Degradação da hemoglobina:

- Morte das hemácias → Rompe devido a oxidação (hemólise, 90-120 dias) → processo facilitado pela ausência de núcleo (não produz novas proteínas para a sua proteção) → Rompimento libera **Hemoglobina** no sangue → Parte heme separa da globina
  - Heme proteico → Realiza o transporte de  $O_2$  e  $CO_2$  → Possui ferro
- Globina volta para a medula e é reciclada → Formando uma nova hemácia
- Hemoglobina é destruída no baço → Parte heme → Tóxico → Precisa ser eliminado → Leucócito fagocita a parte heme → Enzimas dos leucócitos transformam a parte heme em **Bilirrubina indireta** (não conjugada) → Insolúvel + Tóxica + Amarela → Transportada para o **Fígado** pela albumina (proteína hepática) → Quando chega no **Fígado** se desprende da albumina pelo **ácido glicurônico** (enzima glicuronil transferase agrega o ácido à bilirrubina) se transformando em **Bilirrubina direta** (conjugada) → solúvel (pode ser eliminada) → Vai para **Vesícula Biliar** → Ducto biliar comum (colédoco) liga o fígado ao duodeno → Conduz a bilirrubina conjugada para intestino
- No intestino existem bactérias → Transformam a bilirrubina direta em **Urobilinogênio** (- Tóxico, Incolor e + Solúvel e presente na circulação) → Em contato com gases intestinais é oxidado → **Estercobilina** (marrom) → 90% é eliminado nas fezes → 10% é eliminado pelo **Rim** (absorvida por meio das veias entéricas)
- **Urobilinogênio**
  - **Intestino → Veia Porta → Fígado → Circulação → Coração → Rins → Oxidação do Urobilinogênio → Urobilina → Urina**

## ❖ Malária:

- Agente etiológico:
  - Parasitas do gênero *Plasmodium* são os responsáveis pela Malária. Apenas 4 de 172 espécies de plasmódios são infectantes para os humanos. A maioria dos casos, e quase todas as mortes, devem-se à infecção pelo *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium malariae* causam doença menos grave.
- Ciclo:
  - O estágio do ciclo de vida do plasmódio no homem é assexuado e começa quando a fêmea do mosquito Anopheles infectada pica a pele humana, injetando, através da saliva, esporozoítos na corrente sanguínea. Essa etapa pode ser chamada de fase exoeritrocítica.
  - Quando os esporozoítos chegam ao fígado, infectando hepatócitos (fase exoeritrocítica tecidual) por um período médio de 4 semanas, ocorre maturação destes para a forma de merozoítas (ou esquizontes). Cada esporozoíta pode gerar 30.000 a 40.000 merozoítas. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale* apenas, alguns esquizontes podem permanecer dormentes como hipnozoítas por várias semanas a anos, antes de causar a "recaída clínica" da doença.
  - Quando ocorre ruptura dos hepatócitos infectados, ocorre liberação de merozoítas na circulação sistêmica, com invasão de eritrócitos (fase eritrocítica), iniciando um ciclo de reprodução assexuada. Cada passa por mudanças morfológicas - os trofozoítas (dentro da hemácia), que se dividirá em mais de 32 novos merozoítas (quando sai da hemácia), com ruptura dos eritrócitos e liberação destes, a cada 48 horas (*P. vivax* e *P. ovale*) ou 72 horas (*P. malariae*). Na infecção por *P. falciparum*, este ciclo é temporalmente errático. É neste período de ruptura dos eritrócitos que ocorrem os sintomas de febre, calafrios e astenia intensa.
  - Algumas formas sexuadas podem se desenvolver no interior das hemácias- os gametócitos, que são cruciais para perpetuação do ciclo de vida do plasmódio, uma vez que ao serem ingeridos pelo mosquito no momento do repasto sanguíneo, passarão pelo ciclo sexuado de reprodução no intestino médio do vetor, produzindo milhares de esporozoítos, que migrarão para as glândulas salivares, prontos para iniciar um outro ciclo de vida.



- No Brasil, a região endêmica para a Malária é a Amazônia Legal, compreendendo os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins.
- No estado de São Paulo, a transmissão natural da doença ocorre em duas regiões geográficas distintas - a primeira, representada pela região da Serra do Mar, ecossistema de Mata Atlântica, encontrando-se anofelinos em alta densidade, e a segunda, representada pela Região Oeste do estado, nas áreas das bacias hidrográficas dos rios Paraná, Paranapanema e São José dos Dourados, onde há a presença de anofelinos, além do trânsito de portadores da doença provenientes da Região Amazônica, constituindo-se em ponto de atenção para o controle, uma vez que epidemias podem ocorrer, ou a área tornar-se endêmica para Malária.
- Sinais e sintomas:
  - O quadro clínico da Malária é variável, dependendo se o indivíduo é proveniente ou não de áreas endêmicas, da espécie de plasmódio infectante, uso de medicação profilática, e da resposta imune do hospedeiro, que envolve fatores genéticos.
  - Os sintomas usualmente surgem dentro de 8 semanas após o retorno, na infecção pelo *P. falciparum*, enquanto que na infecção pelo *P. vivax* e *P. ovale* podem surgir após vários meses, devido à fase tecidual hepática prolongada (hipnozoítos).
  - A febre coincide com a ruptura de hemácias após um ciclo de reprodução assexuado nos eritrócitos, temporalmente de acordo com a espécie de plasmódio infectante, com liberação de merozoítos na circulação, levando à resposta imune mediada por macrófagos com liberação de citocinas inflamatórias.
  - Outros sintomas comuns são calafrios, astenia intensa, cefaléia, mialgias, tosse e sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal. Os achados mais comuns no exame físico são febre, esplenomegalia. Icterícia, hepatomegalia e dor à palpação do abdômen são menos frequentes. A presença de exantema cutâneo e linfadenomegalia devem sugerir um diagnóstico alternativo ou adicional.
- Diagnóstico:
  - O padrão-ouro no diagnóstico da infecção continua sendo as colorações de sangue periférico- "gota espessa", coradas com Giemsa, Wright ou Field. Os esfregaços permitem tanto a identificação quanto a quantificação da carga parasitária. Malária só pode ser excluída quando há pelo menos 3 esfregaços negativos dentro de 48 horas de observação da febre. Porém, o processamento e a interpretação dos esfregaços exigem equipamento e treinamento apropriados, fatores que limitam o uso em áreas endêmicas ou não-endêmicas.
  - Testes rápidos podem superar os problemas dos esfregaços. Os testes reconhecem proteínas do plasmódio em amostras de gotículas de sangue do paciente, disponíveis apenas para o *P. falciparum* e *P. vivax*. Pela persistência de antigenemia por longos períodos, mesmo após o tratamento, os testes rápidos não são recomendados para avaliar a cura. A sensibilidade para detectar a malária por *P. falciparum* é maior que 90%, mas cai bastante em casos de baixa parasitemia e estes testes não podem ser usados isoladamente para excluir Malária.

- Polymerase chain reaction (PCR) é sensível (mais de 90%) e altamente específica (quase 100%), e pode detectar níveis muito baixos de parasitas, útil quando o esfregaço é negativo, e é espécie-específica. Porém, pela inacessibilidade técnica, permanece como instrumento de pesquisa.
- Métodos sorológicos como o ELISA e a imunofluorescência indireta não têm papel no diagnóstico da Malária aguda. Recentes avanços nos testes para diagnóstico são a PCR real-time, extração de DNA, a coloração com Acridina laranja e a citometria de fluxo.
- Anemia falciforme X malária:
  - Fatores genéticos do hospedeiro como a anemia falciforme, a talassemia, a deficiência de glicose-6-desidrogenase fosfatase, e a ausência do antígeno Duffy nos glóbulos vermelhos, conferem resistência natural à Malária.
  - A hemoglobina normal de um adulto é composta por duas cadeias de a-globina e duas de b-globina. As desordens da hemoglobina podem ser divididas em dois grupos: um em que há uma diminuição na produção das formas estruturais normais das a- ou b-globinas, dando origem às a- ou b-talassêmias, respectivamente; e uma outra em que há a produção de formas estruturais mutantes (hemoglobinopatias), como no caso das hemoglobinas S (HbS), C (HbC) ou E (HbE). Apesar de terem sido identificadas centenas de variantes estruturais da hemoglobina, apenas as três referidas anteriormente apresentam frequências polimórficas. As duas primeiras 15 são muito frequentes especialmente na África Ocidental e 16 a hemoglobina E é comum no Sudeste Asiático . As cadeias da b-globina são codificadas por um único gene que se localiza no cromossoma 11; as cadeias a são codificadas por dois genes intimamente ligados no cromossoma 16. Assim, num indivíduo normal diploide, existem dois loci que codificam para a cadeia b e quatro que codificam para a cadeia a.
  - A drepanocitose ou anemia falciforme é uma hemoglobinopatia de caráter genético, causada por uma mutação na posição 6 do gene da b-globina (HbB), havendo a substituição do ácido glutâmico por uma valina 17,18 (b6Glu>Val) . A forma anormal produzida, denominada hemoglobina S, faz com que os glóbulos vermelhos se tornem rígidos e com forma de foice, impedindo que estes atravessem os vasos sanguíneos e