

## **Uma visão geral da Malária: ocorrência, manifestação, prevenção e principais tratamentos**

**Mariana Ratti Doro, bolsista PIBID, IQ-UNICAMP**

A malária é uma doença infecciosa potencialmente grave causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que é transmitida de uma pessoa a outra pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*.<sup>1</sup>

Este mosquito tem como criadouro grandes porções de água (doce, para o *Anopheles darlingi*, e salobra, para o *Anopheles aquasalis*), por isso, no Brasil, a maior incidência da doença ocorre na região amazônica. Eles também têm maior atividade durante a noite, geralmente picando no interior das habitações.<sup>1</sup>

Cerca de 40% da população mundial vive em áreas de risco de transmissão da malária, resultando em não menos de 300 milhões de pessoas infectadas no mundo a cada ano, sendo que destes, 90% são de países africanos, com um número total de mortes entre 1 e 1,5 milhões, constituindo-se a doença infecciosa que mais mata no mundo.<sup>1</sup>

- **História**

No Brasil, há registros da doença de forma esporádica desde 1587. A partir de 1870, com o início da exploração da borracha na região amazônica, esta doença se torna um grande problema da Saúde Pública. Na mesma época, a doença crescia no Vale do Paraíba e na Baixada Fluminense, pois os trabalhos de combate à malária, que eram realizados pelos escravos, cessaram em ocasião da abolição da escravatura.<sup>1</sup>

Deste modo, a doença foi se alastrando até que no início do século XX a malária ocorria praticamente em todo o território nacional. Foi somente a partir de 1947 que se pode ter uma diminuição do número de infectados devido ao emprego extensivo de DDT (dicloro-difenil-tricloroetano). Porém, a partir da década de 70 o número de casos voltou a aumentar devido aos movimentos migratórios internos para garimpos e mineração, construção de rodovias e hidrelétricas, entre outros.<sup>1</sup>

Atualmente, a transmissão da malária está restrita à região amazônica, sendo raros os casos em outras regiões do país, sendo que em 2006 foram 540.047 casos na região amazônica e 135 no restante do país.<sup>2</sup>

- **Prevenção**

Não há vacina contra a malária. A prevenção se dá pelo uso de medidas de proteção contra infecção transmitida por insetos, usando calças e camisas de mangas compridas e repelentes nas áreas do corpo expostas quando estiver em região de risco, também pelo uso de telas em portas e janelas, mosquiteiros e inseticidas. Para pessoas que viajam para áreas de risco sem acesso ao Sistema de Saúde, geralmente se emprega medicamentos profiláticos, como a cloroquina e a mefloquina.<sup>1</sup>

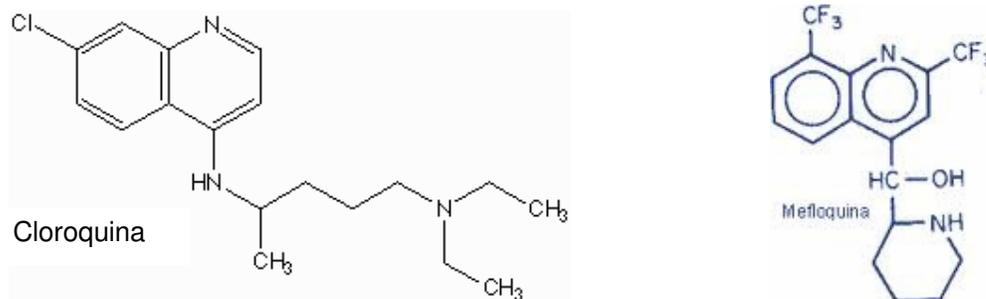


Figura 1. Estrutura química da cloroquina e da mefloquina

A malária é causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, que pode ser de quatro espécies: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*. O *P. ovale* ocorre apenas na África, e o *P. falciparum* é responsável pela malária mais grave, podendo ser fatal. No Brasil, prevalecem as infecções por *P. vivax* e *P. falciparum*.<sup>1</sup>

- **Ciclo de vida do parasita<sup>3</sup>**

Tudo começa com a picada do mosquito fêmea (o macho não vive tempo suficiente para que se complete o ciclo). Este, antes de sugar o sangue, injeta a sua saliva que contém a forma infectante que se chama esporozoíto. Estes esporozoítos desaparecem rapidamente da corrente sanguínea (cerca de 1h) e vão para os hepatócitos (células do fígado) onde ocorre o ciclo de reprodução.

Os esporozoítos dividem-se e formam uma célula gigante multinucleada que se divide em várias células – merozoítos – e acaba por romper e lesar o hepatócito. Depois estes merozoítos voltam a entrar em novos hepatócitos e o processo se repete.

Isto corresponde a uma fase de incubação (2 a 4 semanas em média) em que o doente não apresenta sintomas e que varia de espécie para espécie: 7 a 10 dias para o *P. falciparum* e 10 a 17 dias para o *P. ovale* e *P. vivax*.

Alguns destes merozoítos, em vez de entrarem para os hepatócitos, vão para a corrente sanguínea e parasitam os eritrócitos. Passamos a ter trofozoítos em forma de anel de sinete. Este trofozoíto inicial vai amadurecer e vai sofrer processo de reprodução semelhante ao que ocorreu nos hepatócitos. Passamos a ter então uma célula gigante multinucleada que se divide nos tais merozoítos e que acabam por romper e lesar os eritrócitos. Estes merozoítos vão entrar em novos eritrócitos e o ciclo se repete.

Alguns dos trofozoítos não entram para os eritrócitos e sofrem diferenciação em gametócitos. O mosquito quando pica alguém infectado com malária aspira sangue contendo gametócitos. Ao nível do seu intestino vai se realizar a fusão entre o macro-gâmeta (masculino) e o micro-gâmeta (feminino) e vai-se iniciar o ciclo sexuado do parasita no interior do mosquito, ou seja, o mosquito é o hospedeiro definitivo e o humano é apenas um hospedeiro intermediário.

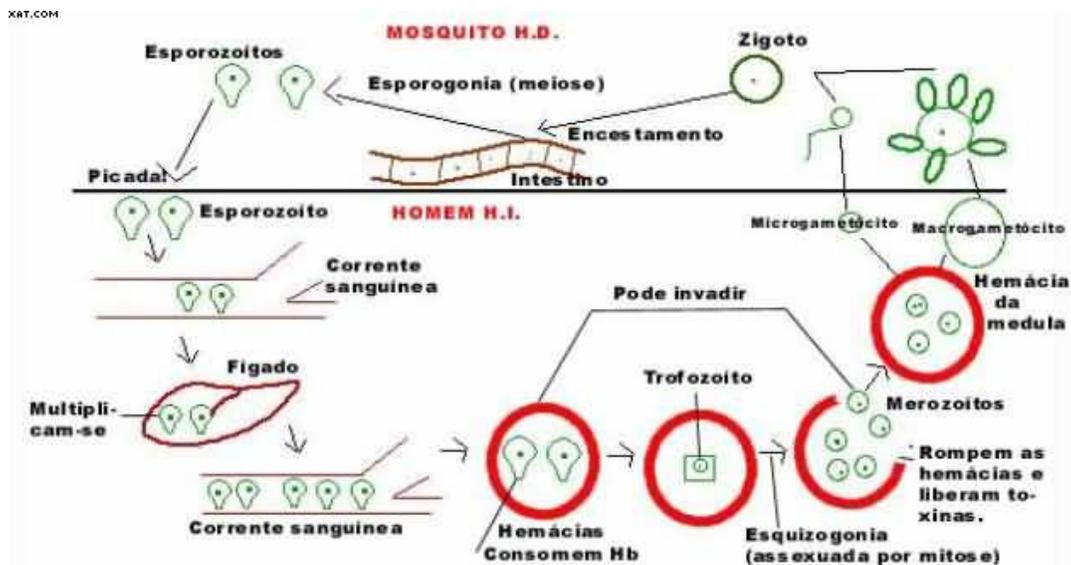


Figura 2. Ciclo de vida do protozoário do gênero *Plasmodium*.

É da lise dos eritrócitos que provem a maioria dos sintomas da malária e que corresponde às fases de crise desta: febre, arrepios, tremores, mialgias intensas, mal-estar geral que dura entre 15 minutos a 1 hora.

- **Tratamento**

O tratamento tradicional da malária visa atingir o parasita em pontos chave de seu ciclo evolutivo, os quais podem ser resumidos em:

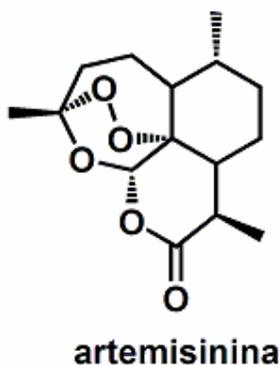
- a) interrupção ruptura dos eritrócitos, responsável pela doença e manifestações clínicas da infecção;
- b) destruição de formas latentes do parasita das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, os quais ficam em estado de latência nos hepatócitos, evitando assim as recaídas tardias;
- c) interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de drogas que impedem o desenvolvimento de formas sexuadas dos parasitas (gametócitos).

Para atingir esses objetivos, diversas drogas são utilizadas, cada uma delas agindo de forma específica, tentando impedir o desenvolvimento do parasita no hospedeiro.

A droga utilizada depende da espécie do parasita, da gravidade da doença e da pessoa infectada. As mais utilizadas no tratamento convencional são cloroquina e mefloquina, sendo que se sabe que o *Plasmodium falciparum* já desenvolveu resistência a ambos os medicamentos.

A cloroquina age nas formas eritrocísticas do parasita, ou seja, este fármaco age na fase do parasita que está dentro dos eritrócitos. Embora este mecanismo de ação ainda não esteja claramente estabelecido, considera-se que a cloroquina interage com o DNA do parasita e também inibe a ação enzimática no hospedeiro.<sup>4</sup>

Devido à resistência do parasita desenvolvida em relação às drogas tradicionais, e a partir de um programa de desenvolvimento de novos fármacos aplicado na China e iniciado em 1956, tem-se estudado uma nova droga, a artemisinina. Esta droga, que contém um grupo peróxido altamente reativo, em contato com o ferro presente nas hemoglobinas, produz radicais livres que destroem eficazmente os parasitas, que se reproduzem no interior destas mesmas células.<sup>5</sup>



*Figura 3.* Estrutura química da artemisinina.

Os estudos mais recentes aplicam a nanotecnologia farmacêutica no tratamento da malária. O objetivo é desenvolver microcápsulas, nanocápsulas e lipossomas nos quais o fármaco, princípio ativo contra a malária, seja encapsulado a fim de servir como veículo para o mesmo. Outras vantagens da utilização destes sistemas são: proteção do fármaco contra instabilidades do organismo, liberação progressiva e continuada do mesmo através do condicionamento de estímulos do meio (pH e temperatura), promovendo a manutenção de uma concentração constante no sangue, diminuição da toxicidade do fármaco pela redução dos picos de concentração máxima, a possibilidade de incorporação tanto de substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas nos dispositivos e a possibilidade de direcionamento a alvos específicos.<sup>6</sup>

- **Lipossomas:** são vesículas formadas por bicamadas concêntricas de fosfolípidios, com o interior aquoso. Podem transportar compostos hidrossolúveis em seu interior, e também lipossolúveis no meio de sua camada lipídica. Sua vantagem é a liberação controlada de fármacos devido à sua flexibilidade estrutural (fluidez da bicamada lipídica) e possibilidade de direcionamento do fármaco para sítios específicos (através de ligantes de direcionamento na superfície da bicamada).<sup>6</sup>

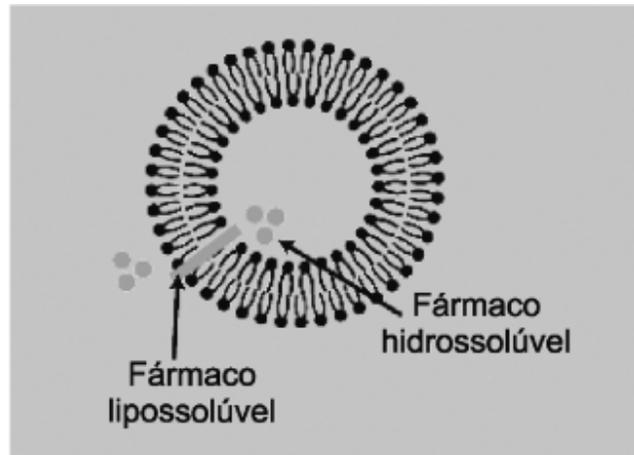


Figura 4. Esquema estrutural de um lipossoma.

O tratamento conhecido utiliza como fármaco sintético denominado artemeter, derivado da artemisina, que é efetivo contra o *P. falciparum*, o qual se tornou resistente a cloroquina e mefloquina. A bicamada lipídica da lipossoma é formada por dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dibereñoilfosfatidilcolina (DBPC) e colesterol, sendo este último o “direcionador”, de forma que o fármaco, devido a seu caráter lipofílico, fica localizado na bicamada lipídica.<sup>6</sup>

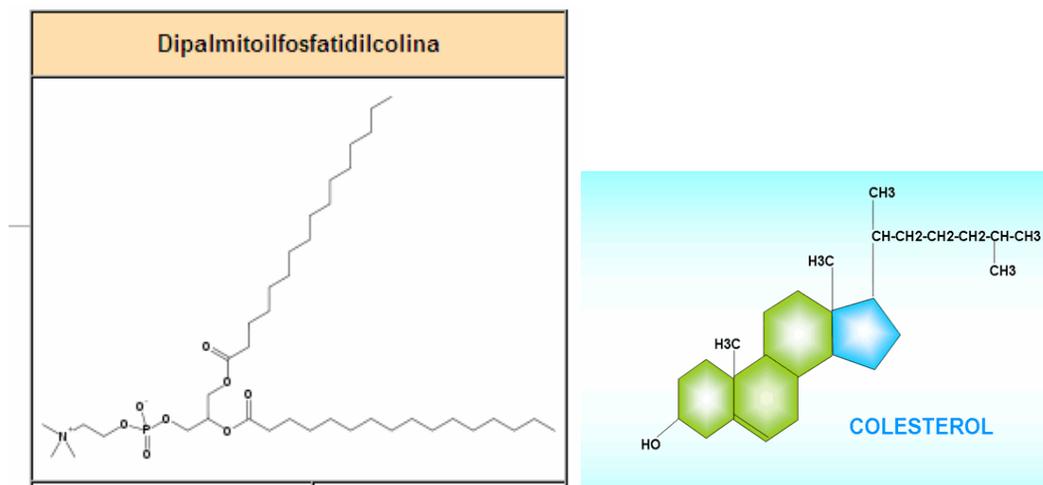
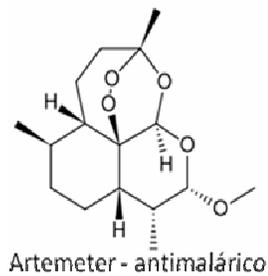


Figura 5. Estruturas químicas do artemeter, da DPPC e do colesterol.

- **Nanocápsulas:** são sistemas coloidais vesiculares de tamanho nanométrico, em que o fármaco está confinado em uma cavidade oca ou oleosa, estabilizada por membrana polimérica.<sup>6</sup>

Nos estudos realizados de nanocápsulas utilizadas no tratamento da malária causada pelo vetor *P. berghei*, o princípio ativo utilizado foi a halofantrina, dissolvida no interior lipofílico da nanocápsula formada por polímero de ácido láctico, com a superfície modificada por polietilenoglicol, a fim de reduzir a captura pelo sistema fagocitário e proporcionar o aumento do tempo na circulação sanguínea.<sup>6</sup>

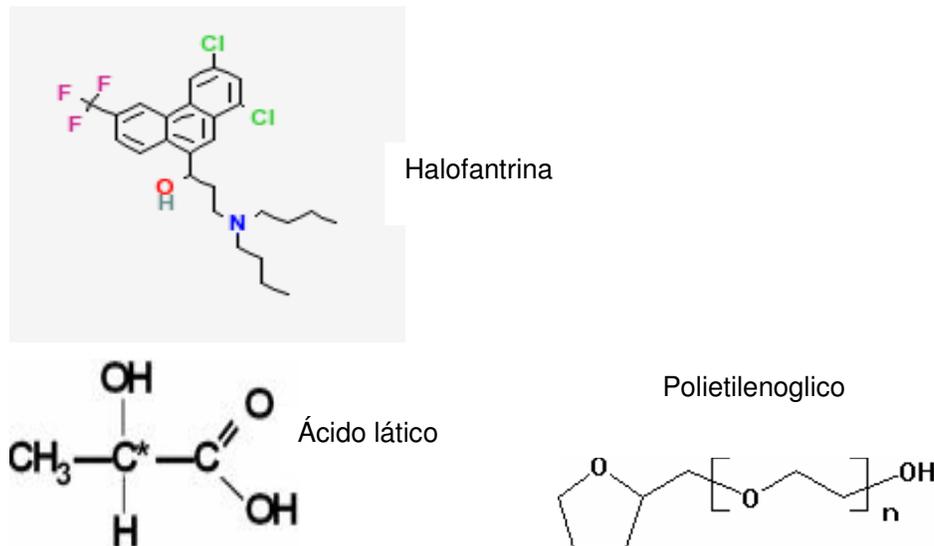


Figura 6. Estrutura química da halofantrina, do ácido láctico e da unidade estrutural do polietilenoglicol.

Observa-se que há modificação do perfil farmacocinético da halofantrina no sangue, mantendo as concentrações plasmáticas do fármaco por mais de 70 h.

- **Micropartículas:** são partículas poliméricas esféricas matriciais (microesferas) ou reservatórios que promovem a liberação controlada de fármacos hidrofílicos ou hidrofóbicos.<sup>6</sup>

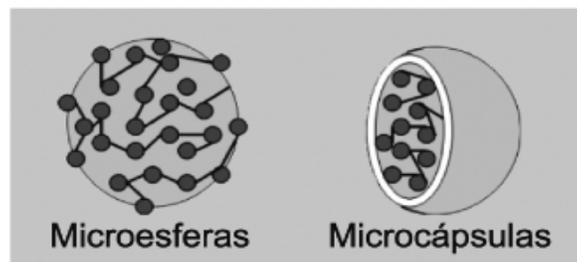


Figura 7. Esquema estrutural de microesfera e microcápsula.

No tratamento da malária, desenvolveram-se microesferas formadas de copolímero de ácido lático e glicólico (PLGA), contendo como princípio ativo a desferrioxamina (DFO), um agente quelante de ferro com atividade antimalárica *in vitro* e *in vivo*, desprovendo o parasita de ferro, o qual é essencial para seu desenvolvimento.<sup>6</sup>

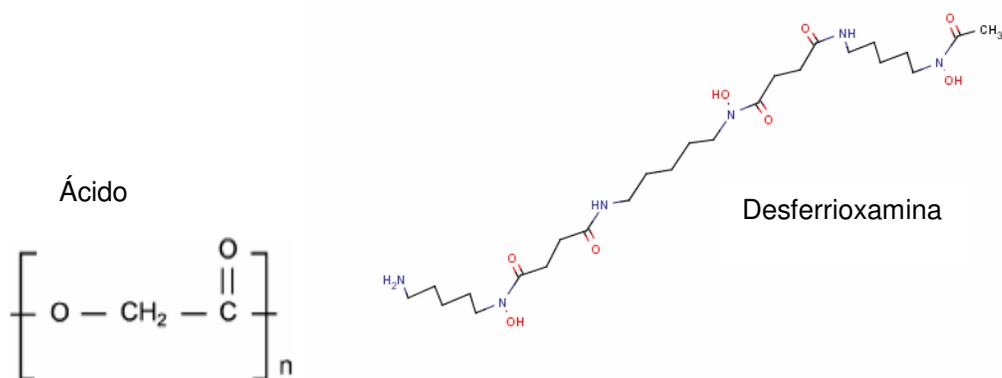


Figura 8. Estruturas químicas da unidade estrutural do PLGA e da DFO.

Como resumo, na tabela abaixo se compara as propriedades das lipossomas, nanocápsulas e micropartículas.

Tabela 1. Propriedades relativas de lipossomas, nanocápsulas e micropartículas.

<b>Estrutura</b>	<b>Formação da camada protetora</b>	<b>Interior</b>	<b>Tamanho relativo</b>
Lipossoma	Bicamada de fosfolipídios	Aquoso	Pequeno
Nanocápsula	Camada polimérica	Oleoso	Pequeno
Micropartícula	Camada polimérica	Aquoso/ Oleoso	Grande

## Conclusão

Comparando-se os métodos de tratamento para a malária, a doença infecciosa que acomete mais pessoas no mundo todo, vê-se que o tratamento clássico já não funciona tão bem, considerando-se que o protozoário causador

da doença desenvolveu resistência aos fármacos tradicionais. A solução para este problema é a procura de novos fármacos, com propriedades farmacocinéticas e mecanismos de ação diferentes dos tradicionais, e também o desenvolvimento de novos métodos de entrega e liberação destes fármacos.

Este último pode ser resolvido através da utilização de nanocápsulas, micropartículas e lipossomas, as quais mostraram tornar muito mais eficazes a ação dos medicamentos à medida que direcionam os mesmos a seus sítios de atuação, controlando também sua liberação, demonstrando que seu uso pode ser estendido para outros fármacos, potencializando o tratamento de muitas outras doenças.

### **Bibliografia**

1. <http://www.cives.ufrj.br/informacao/malaria/mal-iv.html>, acessado em 03/08/2010.
2. <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/>, Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde, 2007; acessado em 03/08/2010.
3. [http://cc04-0.med.up.pt/Microdesgravadas/29\\_Plasmodium\\_Babesia.pdf](http://cc04-0.med.up.pt/Microdesgravadas/29_Plasmodium_Babesia.pdf), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (Portugal), Microbiologia 2006/2007; acessado em 04/08/2010.
4. [http://www.deg.com.br/pdf/literatura\\_pdf.php?cod=139](http://www.deg.com.br/pdf/literatura_pdf.php?cod=139), informações do laboratório “Deg” o qual sintetiza a cloroquina no Brasil; acessado em 04/08/2010.
5. [http://www.uefs.br/sitientibus/pdf/34/estudos\\_sobre\\_o\\_mecanismo\\_de\\_acao\\_da\\_artemisinina.pdf](http://www.uefs.br/sitientibus/pdf/34/estudos_sobre_o_mecanismo_de_acao_da_artemisinina.pdf), “Estudo sobre o mecanismo de ação da artemisina e dos endoperóxidos, a mais nova classe de agentes antimaláricos – Parte I”, Universidade Estadual de Feira de Santana, 2006; acessado em 05/08/2010.
6. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322007000400003&script=sci\\_arttext&tlng=e](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322007000400003&script=sci_arttext&tlng=e), “Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento de malária”, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Vol. 43, Nº 4, 2007, acessado em 09/08/2010.