

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	2
ABSTRACT	3
RESUMO	3
INTRODUÇÃO.....	4
MALÁRIA: CONCEITOS GERAIS	5
Etiologia e Patogénese	6
Epidemiologia.....	10
Prevalência.....	13
Diagnóstico e achados laboratoriais	16
Clínica.....	19
Malária <i>falciparum</i> grave.....	21
Malária Cerebral	24
Outras complicações	25
Tratamento	30
PROFILAXIA DA MALÁRIA EM VIAJANTES	35
Protecção Pessoal.....	36
Quimioprofilaxia.....	42
Grupos de risco	62
Profilaxia da malária <i>vivax</i>	65
CONCLUSÃO.....	67

AGRADECIMENTOS

À minha mãe e ao meu pai, por razões óbvias, um obrigado que tem um início, mas não tem um fim.

Aos meus amigos, por terem feito parte desta jornada. Mais uma...

À Ana, por, apesar da distância, ter estado tão presente.

Um agradecimento especial ao Francisco, meu irmão, por todo o apoio prestado. Sem ti não teria sido igual.

O maior agradecimento ao meu tutor, o Professor Doutor José Gabriel Saraiva da Cunha, por me ter orientado e auxiliado na realização deste trabalho. Um enorme bem-haja.

Este trabalho foi escrito segundo o antigo acordo ortográfico.

ABSTRACT

Imported malaria is still a major public health issue. Despite the personal protection measures have an important role in malaria prevention, it remains dependent on chemoprophylaxis. There must be a distinction between prophylaxis of *P.falciparum* malaria and malaria caused by relapsing species, such as *P.vivax*. Prophylaxis of falciparum malaria is hindered by increased resistance to drugs and the high cost of some medications. For *P.vivax* malaria prophylaxis, beyond primaquine, there is no available alternative. This review aims to understand the pathophysiology of the disease and, thenceforth, reach conclusions about the best preventive solutions.

RESUMO

A malária importada é ainda um problema de saúde pública importante. Apesar das medidas de protecção pessoal terem um papel importante, a prevenção da malária continua dependente de quimioprofilaxia. Deve haver distinção entre profilaxia da malária por *P.falciparum* e da malária por espécies recidivantes como *P.vivax*. A profilaxia da malária *falciparum* é dificultada pelo aumento das resistências a fármacos e pelo elevado custo de certos medicamentos. Para a prevenção da doença por *P.vivax*, além da primaquina, não há uma alternativa disponível. Esta revisão pretende entender a fisiopatogenia da doença e, a partir daí, chegar a conclusões acerca das melhores soluções profiláticas.

Palavras-chave: *malaria, plasmodium, malaria prophylaxis, repellents, cloroquine, primaquine, doxycycline, mefloquine, atovaquone-proguanil, tafenoquine*

INTRODUÇÃO

Em 2015 foram registados cerca de 214 milhões de casos de malária, que resultaram em aproximadamente 438 000 mortes. Estima-se que cerca de 50 milhões de viajantes visitem países endémicos de malária todos os anos. Aproximadamente 30.000 casos de malária importada são registados anualmente em países não-endémicos (70% por *P.falciparum*), sendo que representa ainda um problema de saúde pública importante.¹

Teoricamente, a prevenção da malária poderia ser assente em vacinação, medidas de protecção pessoal e quimioprofilaxia. No entanto, uma vacina contra a malária parece ainda uma realidade longínqua, principalmente para viajantes. As medidas de protecção pessoal, embora sejam uma ferramenta importante, revelam-se insuficientes para combater a doença. Resta-nos o recurso à quimioprofilaxia.

MALÁRIA: CONCEITOS GERAIS

Definição

A malária (ou paludismo, entre outras designações), é uma doença provocada por protozoários, transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. É causada por cinco espécies do género *Plasmodium*. A maioria dos casos é resultado da infecção por *P.falciparum* e *P.vivax*, mas também podem advir da infecção por *P.ovale* (distinguímos *ovale wallikeri* e *ovale curtisi*), *P.malariae* e, em partes do Sudeste Asiático, por *P.knowlesi* (“malária do macaco”).²⁻⁴

É a mais significativa parasitose em humanos, atingindo vastas áreas de África, da América Central e do Sul e da Ásia, sendo transmitida em 96 países, habitados por cerca de 3 biliões de pessoas.^{2,3}

Em 2015 foram registados cerca de 214 milhões de casos de malária, que resultaram em aproximadamente 438 000 mortes (a maioria das mortes ocorre por malária *falciparum*). Estima-se que 88% dos casos e 90% das mortes tenham ocorrido na região da África subsaariana, principalmente em crianças com idade inferior a 5 anos. A malária foi já eliminada dos Estados Unidos da América, do Canadá, da Rússia e da Europa, prevalecendo em países tropicais.¹

Apesar dos enormes esforços para o seu controlo, a resistência dos parasitas aos fármacos anti-maláricos e dos seus vectores aos insecticidas, assim como as viagens e migrações dos seres humanos, apresentam-se como um contributo importante para a prevalência da doença.^{3,4}

Etiologia e Patogénese

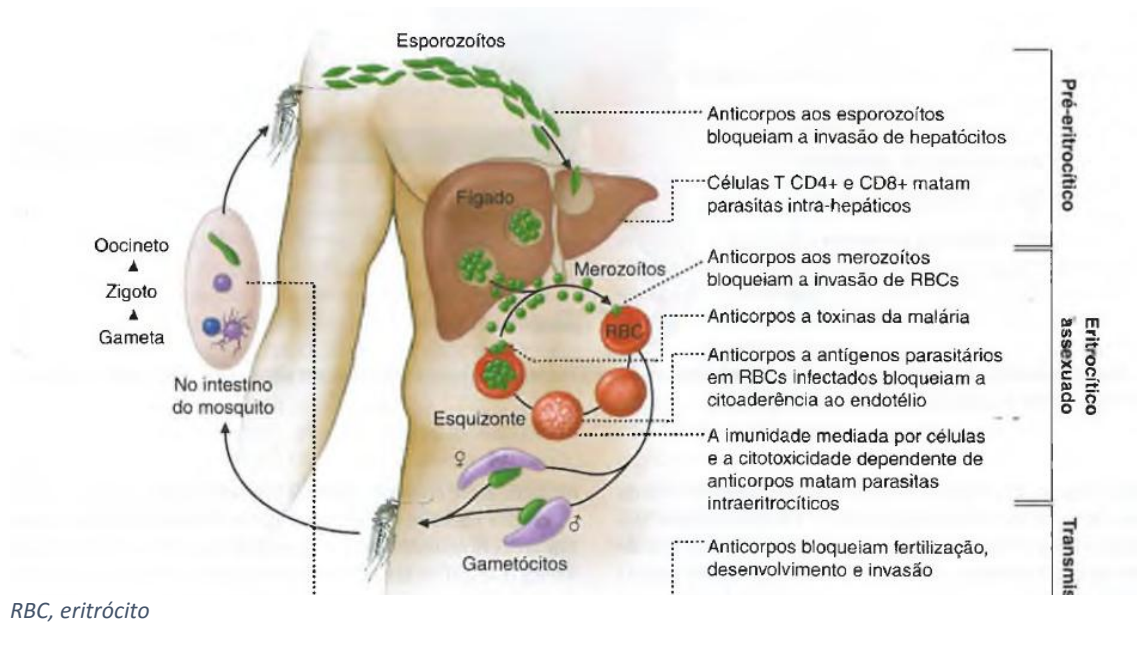
Seis espécies do género *Plasmodium* são responsáveis pela quase totalidade das infecções maláricas em seres humanos. Eles são *P. falciparum*, *P. vivax*, duas espécies simpátricas de *P. ovale* (*ovale wallikeri* e *ovale curtisi*, sugerem estudos recentes) *P. malariae* e – no Sudeste Asiático – *P. knowlesi*, parasita da “malária do macaco”. O Quadro 1 resume as características das espécies de *Plasmodium* que afectam seres humanos. Embora a maioria das mortes seja causada por *P. falciparum*, *P. knowlesi* e *P. vivax* podem também causar doença grave.^{2,4}

Quadro 1: Características das espécies de *Plasmodium* que afectam seres humanos⁴

Achado para a espécie indicada				
Característica	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Duração da fase intra-hepática (dias)	5,5	8	9	15
Número de merozoítos libertados por hepatócito infectado	30.000	10.000	15.000	15.000
Duração do ciclo eritrocitário (horas)	48	48	50	72
Preferência por célula vermelha	Células mais jovens (mas pode invadir células de todas as idades)	Reticulócitos e células até 2 semanas de idade	Reticulócitos	Células mais velhas
Morfologia	Geralmente só formas em anel; gametócitos em forma de banana	Aneis grandes e trofozoítos de formato irregular; eritrócitos aumentados; pontos de Schüffner	Eritrócitos infectados aumentados e ovais com extremidades em tufo; pontos de Schüffner	Formas em faixa ou retangulares de trofozoítos são comuns
Cor do pigmento	Negro	Castanho-amarelado	Castanho-escuro	Negro-acastanhado
Capacidade de causar recaídas	Não	Sim	Sim	Não

A infecção em humanos começa quando um mosquito *Anopheles* fêmea inocula esporozoítos de *Plasmodium*, provenientes da sua glândula salivar, durante a refeição de sangue. Estas formas microscópicas móveis do parasita são rapidamente transportadas pela corrente sanguínea até ao fígado, onde invadem as células do parênquima hepático e dão início a um período de reprodução assexuada. Através deste processo de amplificação (conhecido como esquizogónia ou merogónia intrahepática ou pre-eritrocitária), um só esporozoítos pode produzir entre 10.000 a mais de 30.000 merozoítos-filhos em 5,5 a 8 dias. As células hepáticas infectadas eventualmente acabam por se “romper”, libertando os merozoítos móveis na corrente sanguínea. Estes invadem então os eritrócitos e multiplicam-se entre 6 a 20 vezes a cada 48 horas, aproximadamente (24h para *P.knowlesi*; 72h para *P.malariae*). A Figura 1 esquematiza o ciclo de transmissão da malária do mosquito para o ser humano.^{3,4}

Figura 1: Ciclo de transmissão da malária⁴¹



A fase sintomática da infecção tem início quando se atingem densidades parasitárias de cerca de 50/μL de sangue (cerca de 100 milhões de parasitas no sangue total de um adulto). Ocorre, em média, entre 9 a 15 dias depois da infecção por *P.falciparum* e entre 11 a 17 dias após a infecção por *P. vivax*. Na infecção por *P.vivax* e *P.ovale*, parte das formas intra-hepáticas não se divide imediatamente, ficando latente ou inerte por um período que varia de 3 semanas a mais de um ano (dependendo da origem geográfica) antes de se dar a reprodução. A existência destas formas “adormecidas” (hipnozoítos) é a justificção para a ocorrência de recaídas, características da infecção por estes agentes.³⁻⁵

Após entrada na corrente sanguínea, os merozoítos rapidamente invadem os eritrócitos, tornando-se trofozoítos. A fixação é mediada por um receptor específico da membrana eritrocitária:

- Para *P. falciparum*, a proteína PfRh5 (Plasmodium falciparum reticulocyte-binding protein homologue 5) é indispensável para a invasão eritrocitária. Basigin (CD147, EMMPRIN) é o receptor eritrocitário de PfRh5.

- Para *P.vivax*, o receptor está relacionado com os antígenos Duffy Fy^a ou Fy^b. A maioria das pessoas com origens na África Ocidental são portadoras do fenótipo FyFy Duffy negativo e são, por esta razão, resistentes a malária por *P.vivax*.^{3,4}

Durante as fases precoces do desenvolvimento intra-eritrocitário, as pequenas “formas em anel” das diferentes espécies parasitárias têm apresentação semelhante à microscopia óptica. No entanto, à medida que os trofozoítos amadurecem dentro dos eritrócitos infectados, características específicas de cada espécie tornam-se evidentes, o pigmento negro da malária fica visível e o parasita assume uma forma irregular, amebóide.^{3,4}

Pelo final do ciclo de vida intra-eritrocitário, o parasita já consumiu $2/3$ da hemoglobina do eritrócito e cresceu ao ponto de ocupar a maior parte da célula, tendo ocorrido múltiplas divisões nucleares (merogónia ou esquizogónia). Chama-se agora esquizonte, rompendo-se para libertar entre 6 a 10 merozoítos filhos, cada um com capacidade para invadir um novo eritrócito e repetir o ciclo.⁴

Em humanos, a doença é causada pelos efeitos directos da invasão e destruição eritrocitária pelo parasita assexuado e pela reacção do hospedeiro.^{3,4}

Imediatamente após a libertação do fígado (*P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale* e *P.knowlesi*), alguns dos parasitas de fase sanguínea desenvolvem-se em formas sexuadas morfológicamente distintas, de vida mais longa (gametócitos), que podem transmitir a doença. No caso da malária por *P.falciparum*, há um atraso de uma série de ciclos assexuados que precede esta mudança para a génese de gametócitos.⁴

Depois de serem ingeridos após a refeição de sangue da fêmea *Anopheles*, os gametócitos (feminino e masculino) formam um zigoto no intestino do mosquito, que, após maturação, se diferencia num oocineto. O oocineto penetra e forma quistos na parede intestinal do mosquito. O oocisto resultante expande-se por divisão assexuada até que rompe, formando uma vasta quantidade de esporozoítos móveis, que migram, através da hemolinfa, para a glândula salivar do mosquito, aguardando inoculação em novo hospedeiro, na refeição de sangue seguinte.⁴

Toda a multiplicação que ocorre no hospedeiro humano ocorre por mitose, ocorrendo a meiose (e, conseqüentemente, a recombinação génica) apenas no mosquito.³

Epidemiologia

A epidemiologia da malária é complexa e pode variar, mesmo dentro de regiões geográficas relativamente pequenas. A malária existe em quase todas as regiões tropicais do mundo. *P. falciparum* predomina em África, Nova Guiné, Haiti e República Dominicana, ao passo que *P. vivax* é mais comum na América Central. A prevalência destas duas espécies é muito semelhante na América do Sul, no subcontinente indiano (Índia, Paquistão, Bangladesh, Nepal e Butão), no leste da Ásia e na Oceânia. Encontramos *P. malariae* na maioria das regiões endémicas, especialmente na África subsariana, mas é menos comum que os supracitados. *P. ovale* é relativamente raro fora de África e mesmo onde é encontrado, compreende menos de 1% dos parasitas isolados. Pacientes infectados por *P. knowlesi* foram identificados na ilha de Bornéu e, em extensão mais reduzida, no Sudeste Asiático, onde os principais hospedeiros, macacos de cauda longa e macacos rabo-de-porco, são encontrados.⁴

As Figuras 2 e 3 mostram a endemicidade a nível mundial de *P. falciparum* e de *P. vivax*, respectivamente, registadas em 2010.

Figura 2: Distribuição espacial da endemicidade da malária *falciparum* no Mundo, em 2010⁴²

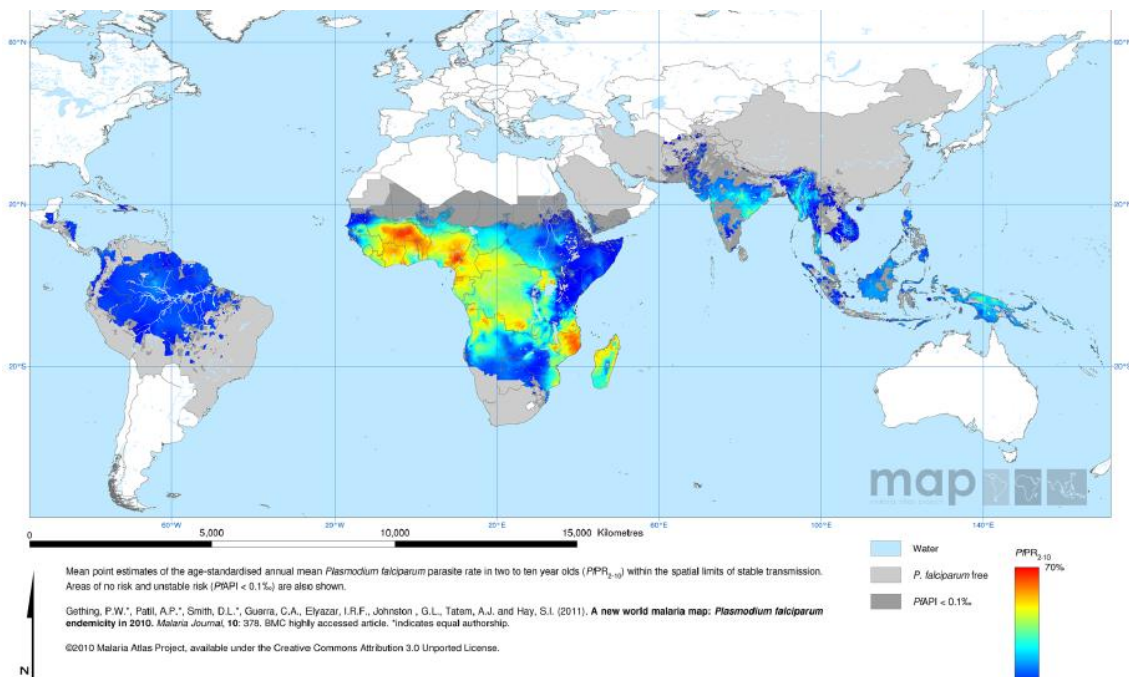
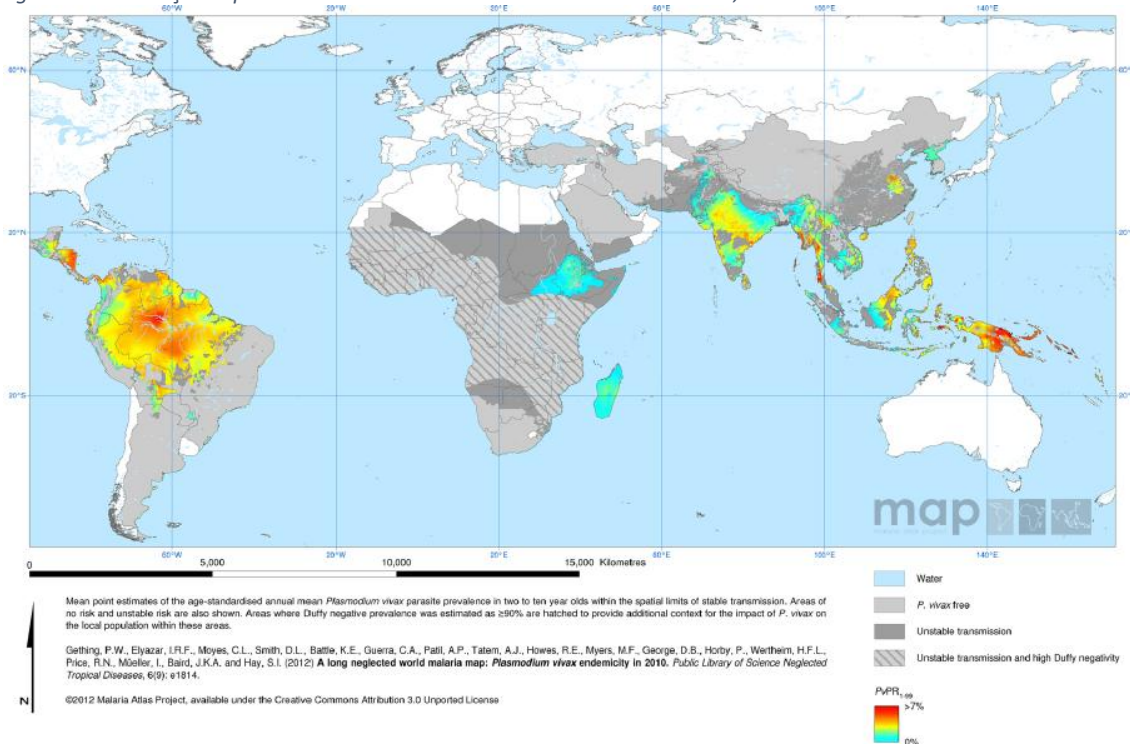


Figura 3: Distribuição espacial da endemicidade da malária vivax no Mundo, em 2010⁴²



Tradicionalmente, a endemicidade da malária tem sido definida por taxas de parasitémia ou de esplenomegália palpável em crianças dos 2 aos 9 anos de idade, e classificada como hipoendémica (<10%), mesoendémica (10-50%), hiperendémica (51-75%) e holoendémica (>75%). Até há pouco tempo, não era habitual o uso destes índices para o planeamento dos programas de controlo da doença. No entanto, vários países estão agora a introduzir inquéritos nacionais com o intuito de obter estatísticas válidas e, dessa forma, otimizar os seus programas de controlo.⁴

Em áreas holo e hiperendémicas (algumas regiões tropicais de África, Nova Guiné, entre outros) onde há transmissão intensa de *P.falciparum*, as pessoas podem sofrer mais de uma picada por parte de um mosquito infeccioso por dia, sendo repetidamente infectadas durante a sua vida. Nestes cenários, as taxas de morbimortalidade relativas à malária são importantes durante a infância. A imunidade contra a doença é difícil de

adquirir nestas áreas, sendo tal facto um fardo pesado para as crianças de idades mais baixas. No entanto, durante a vida adulta, a maioria das infecções são assintomáticas.⁴

A infecção constante e frequente durante todo o ano denomina-se de *transmissão estável*, ao passo que a *transmissão instável* caracteriza áreas onde a transmissão é baixa e focal. Nestas áreas, geralmente hipoendémicas, a imunidade protectora completa não é adquirida e a doença sintomática pode ocorrer em todas as idades. Mesmo em áreas de transmissão estável, geralmente há uma incidência aumentada da doença sintomática que coincide com o aumento da reprodução do mosquito *Anopheles* e, conseqüentemente, da transmissão, durante a época das chuvas. Surto de malária podem ocorrer, sendo as regiões de *transmissão instável* mais susceptíveis (norte da Índia, “corno” de África, Ruanda, Burundi ou Madagáscar, por exemplo). Os surtos ocorrem quando há alterações nas condições ambientais, económicas ou sociais, como chuvas abundantes após época de seca ou migrações (refugiados ou trabalhadores, por exemplo) a partir de regiões sem malária para áreas de alta transmissão.⁴

Os principais determinantes epidemiológicos da malária são o número (densidade), a tendência para picar humanos e a longevidade dos vectores, mosquitos *Anopheles*. Mais de 100 das cerca de 400 espécies do género *Anopheles* podem transmitir malária, mas as aproximadamente 40 que o fazem mais recorrentemente variam consideravelmente quanto à sua eficácia como vectores. Mais especificamente, a capacidade de transmitir malária é directamente proporcional à densidade do vector, ao quadrado do número de picadas em humanos por dia e à décima potência da probabilidade de o mosquito sobreviver por um dia. A longevidade do mosquito é particularmente importante, na medida em que a parte do ciclo de vida do parasita que ocorre no seu interior (desde a ingestão do gametócito até a inoculação dos esporozoítos) demora entre 8 e 30 dias, dependendo da temperatura ambiente. Sendo assim, para transmitir malária, o mosquito

deve sobreviver, no mínimo, por mais de 7 dias. A esporogónia não se completa a baixas temperaturas (<16^o para *P.vivax* e <21^o para *P.falciparum*), ou seja, não ocorre a transmissão. A grandes altitudes, teoricamente, também não existe transmissão, embora tenham ocorrido surtos nas montanhas (>1500m) do leste africano, que previamente eram livres de vectores. Em suma, os vectores mais eficazes são aqueles que vivem por longos períodos, existem em altas densidades em climas tropicais, se reproduzem rapidamente e picam humanos preferencialmente, em detrimento de outros animais (*Anopheles gambiae*, em África, é um exemplo de um vector muito eficaz). A taxa de inoculação entomológica (isto é, o número de picadas de mosquitos positivos para esporozoítos por pessoa num ano) é a medida de transmissão de malária mais comum, variando de <1 em algumas partes da América Latina e do Sudeste Asiático ate >300 em partes da África tropical.

Prevalência

No relatório mundial da malária de 2015, da Organização Mundial de Saúde, foram recolhidos dados dos 96 países onde há transmissão activa da doença, assim como dos 6 países que a eliminaram recentemente e que estão a tomar medidas para evitar o seu reaparecimento de forma indígena.¹

2015 Foi o ano final para o cumprimento dos objectivos propostos pela *World Health Assembly* (órgão que governa e toma decisões na Organização Mundial de Saúde) e pela iniciativa *Roll Back Malaria* (plataforma global para a acção coordenada no combate à doença), que visavam reduzir a incidência da malária e a mortalidade associada à doença.¹

O principal objectivo definido pela Assembleia Mundial de Saúde para 2015 foi a **redução em 75% dos casos e das mortes por malária** em comparação com as taxas referentes ao ano 2000. Um outro, mais ambicioso, definido pela Roll Back Malaria, foi **a redução das mortes por malária para valores próximos de zero** no final de 2015 (ou seja, para valores de menos de um caso confirmado de morte por malária por cada 100.000 habitantes em risco).¹

Embora não atingidos os números propostos, é de notar o esforço que houve nesse sentido, com a diminuição considerável do impacto da doença a nível global. Face a 2000, estima-se que o número de casos de malária tenha sofrido um declínio de 18% (de 262 para 214 milhões) e as mortes pela doença tenham reduzido em 48% (de 839.000 para 438.000). Se tivermos em conta o crescimento populacional, concluímos que, desde o início do milénio, houve profundas alterações na incidência da doença, calculando-se uma redução de 37% no risco de contrair a doença e de 60% no risco de morte pela mesma. Nos Quadros 2 e 3 e na Figura 4, baseados no relatório mundial da malária de 2015 da Organização Mundial de Saúde, podemos ver de que forma o impacto da doença variou desde 2000 a nível global.¹

Quadro 2: Estimativa de casos e mortes por malária, por região, entre 2000 e 2015

WHO region	Estimated number of malaria cases (000's)				Change	Estimated number of malaria deaths				Change
	2000	2005	2010	2015	2000–2015	2000	2005	2010	2015	2000–2015
African	214 000	217 000	209 000	188 000	-12%	764 000	670 000	499 000	395 000	-48%
Americas	2 500	1 800	1 100	660	-74%	1 600	1 200	1 100	500	-69%
Eastern Mediterranean	9 100	8 600	4 000	3 900	-57%	15 000	15 000	7 000	6 800	-51%
European*	36	5.6	0.2	0	-100%	0	0	0	0	
South-East Asia	33 000	34 000	28 000	20 000	-39%	51 000	48 000	44 000	32 000	-37%
Western Pacific	3 700	2 300	1 700	1 500	-59%	8 100	4 200	3 500	3 200	-60%
World	262 000	264 000	243 000	214 000	-18%	839 000	738 000	554 000	438 000	-48%
Lower bound	205 000	203 000	190 000	149 000		653 000	522 000	362 000	236 000	
Upper bound	316 000	313 000	285 000	303 000		1 099 000	961 000	741 000	635 000	

* There were no recorded deaths among indigenous cases in WHO European Region for the years shown.

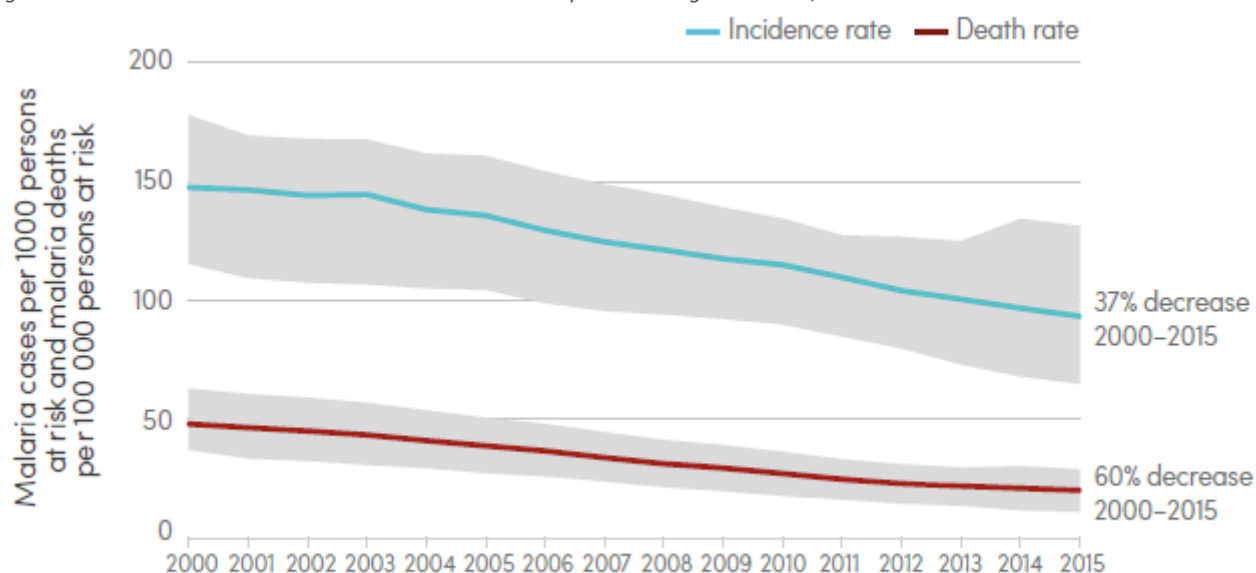
Source: WHO estimates

Quadro 3: Estimativa da incidência e da taxa de mortalidade por malária, por região, entre 2000 e 2015

WHO region	Estimated malaria incidence rate per 1000 at risk of malaria				Change	Estimated malaria death rate per 100 000 at risk of malaria				Change
	2000	2005	2010	2015	2000–2015	2000	2005	2010	2015	2000–2015
African	427	378	315	246	-42%	153	117	75	52	-66%
Americas	40	26	16	9	-78%	2.6	1.9	1.5	0.7	-72%
Eastern Mediterranean	59	49	20	18	-70%	9.3	8.3	3.6	3.3	-64%
European	28	4	0.1	0	-100%	0	0	0	0	-100%
South-East Asia	44	42	33	23	-49%	6.9	6.0	5.1	3.5	-49%
Western Pacific	11	6	5	4	-65%	2.4	1.2	1.0	0.9	-65%
World	146	134	113	91	-37%	47	37	26	19	-60%
Lower bound	114	103	88	63		36	27	17	10	
Upper bound	176	159	132	129		61	49	34	27	

Source: WHO estimates

Figura 4: Estimativa da incidência e da taxa de mortalidade por malária globalmente, entre 2000 e 2015



Source: WHO estimates

Assim, estima-se que se tenha registado um número acumulado de menos 1,2 mil milhões de casos de malária e de menos 6,2 milhões de mortes pela doença do que se mantivessem as taxas de incidência e morte registadas em 2000. Podemos ainda referir que, dos 106 países que apresentavam transmissão activa da doença em 2000, cinquenta e sete conseguiram atingir o objectivo de reduzir os casos em 75%.¹

Por último, de notar que a zona europeia reportou, pela primeira vez em 2015, zero casos de malária de origem indígena, ou seja, todos os casos registados foram importados.¹

Em Portugal, segundo a Direcção Geral de Saúde, foram registados, entre 2010 e 2014, um total de 373 casos de malária, todos eles importados, como vemos na Figura 5.⁶

Figura 5: Número de casos notificados de Malária, por classificação de caso, Portugal, 2011-2014

Ano	Classificação de caso	Confirmado	Provável	Possível	Total
2011		64	0	0	64
2012		58	0	0	58
2013		123	0	0	123
2014		128	0	0	128
	Total	373	0	0	373

Nota: Os casos notificados entre 2010 e 2014 são casos importados

Diagnóstico e achados laboratoriais

O diagnóstico clínico é o método mais económico e mais comumente usado, sendo a base do autotratamento, podendo ser realizado na presença de sintomas sugestivos de malária, como febre intermitente acompanhada dos demais sintomas característicos, tais como anemia hipocrómica (com hematócrito elevado no início do período febril) e esplenomegalia dolorosa, estando este quadro clínico associado à história epidemiológica de residência ou procedência de área endémica. A hipótese de malária é sustentada se houver resposta rápida ao uso de antimaláricos.⁷

No entanto, a sobreposição dos sintomas da malária com os de outras doenças tropicais prejudica a sua especificidade e, portanto, encoraja o uso indiscriminado de antimaláricos na abordagem ao doente febril em zonas endémicas. Embora altamente

discutível, esta prática era compreensível no passado, quando os antimaláricos bem tolerados e financeiramente acessíveis eram ainda eficazes.⁸

Com o aumento das resistências aos fármacos e com o desenvolvimento e conseqüente maior facilidade de acesso a métodos de diagnóstico mais específicos, esta prática empírica deixa de fazer tanto sentido.

Assim sendo, idealmente, o diagnóstico da malária baseia-se na demonstração de formas assexuadas do parasita em esfregaços corados de sangue periférico. Se o esfregaço for negativo mas houver alto grau de suspeição de doença, devemos repetir o esfregaço. Devemos usar tanto esfregaços de gota fina como de gota espessa.

Nos esfregaços de gota espessa, muitas camadas de eritrócitos são sobrepostas e sofrem lise durante a coloração, logo, há uma maior concentração de parasitas (40 a 100 vezes em comparação com um esfregaço de gota fina). Sendo assim, os esfregaços de gota espessa têm maior sensibilidade diagnóstica.

Em áreas de alta transmissão, a presença em altas densidades do parasita no sangue (até 10.000/ μ L) pode ser tolerada sem sintomas ou sinais, em indivíduos parcialmente imunes. Assim, nessas áreas, a detecção de parasitas da malária é sensível, mas tem baixa especificidade para a identificação desta como causa de uma doença.

Testes de diagnóstico rápidos, simples, sensíveis e que usam amostras de sangue capilar (picada de dedo), baseados em anticorpos específicos, que detectam *PfHRP2* (*P.falciparum-specific, histidine-rich protein*), desidrogenase láctica pan-malárica ou específica de certa espécie, ou antígenos de aldolase, estão agora a ser amplamente usados. Os testes baseados em *PfHRP2* podem permanecer positivos por várias semanas após a infecção aguda, o que limita a sua utilidade em áreas de alta transmissão. Contudo, ganham valor no diagnóstico de malária grave em pacientes que tenham

tomado antimaláricos (derivados de artemisina) e, com isso, ofuscado a parasitémia periférica (nestes, o teste sensível a *PfHRP2* continua fortemente positivo).^{3,4}

Os testes de diagnóstico rápido estão a substituir a microscopia em muitas áreas, devido à sua rapidez e simplicidade. Contudo, estes não quantificam a parasitémia e são relativamente dispendiosos.⁴

A coloração dos parasitas com o corante fluorescente laranja de acridina permite um diagnóstico mais rápido de malária em pacientes com baixa parasitémia, embora não permita a especificação da infecção. Apresenta o entrave de exigir microscopia de fluorescência.^{4,9}

O diagnóstico molecular por amplificação por PCR do ácido nucleico do parasita é mais sensível do que a microscopia ou os testes rápidos a detectar os parasitas da malária e a identificar as espécies. Embora seja impraticável a sua utilização na prática clínica, esta técnica está a ser usada em centros de referência de áreas endémicas.⁴

Achados laboratoriais

Anemia normocrômica normocítica é um achado habitual. A contagem de leucócitos é geralmente normal, embora possa estar elevada em infecções muito graves. Podemos encontrar também uma ligeira monocitose, linfopenia e eosinopenia, com linfocitose e eosinofilia reactivas nas semanas seguintes à infecção aguda. A velocidade de sedimentação, a viscosidade do plasma e os níveis de proteína C reactiva e de outros marcadores inflamatórios de fase aguda estão elevados. A contagem de plaquetas está em níveis reduzidos (aproximadamente $10^5/\mu\text{L}$). As infecções graves podem ser acompanhadas de tempos de protrombina e de tromboplastina parcial activada

aumentados, assim como de trombocitopenia mais intensa. Os níveis de antitrombina III estão diminuídos, mesmo nas infecções mais leves.⁴

Na malária não complicada, as concentrações plasmáticas de electrólitos, azoto ureico (BUN) e creatinina estão geralmente dentro dos valores considerados normais.⁴

Na malária complicada ou grave, os achados podem incluir acidose metabólica, com baixas concentrações sanguíneas de glicose, sódio, bicarbonato, cálcio, fosfato e albumina, juntamente com elevação do lactato, BUN, creatinina, ácido úrico, enzimas de degradação muscular, transaminases hepáticas e bilirrubina (conjugada e não-conjugada).⁴

A hipergamaglobulinémia é um achado comum em indivíduos imunes e parcialmente imunes. O sedimento urinário é geralmente normal.⁴

Em adultos e crianças com malária cerebral, a pressão média de abertura na punção lombar é de aproximadamente 160 mm. Usualmente, o líquido cefalorraquidiano é normal, podendo conter um nível proteico e uma contagem celular ligeiramente aumentados.⁴

Clínica

Na Europa e na América do Norte, mais 95% das infecções por malária ocorrem em viajantes, nomeadamente no primeiro mês após o regresso da área endémica. O atraso no desenvolvimento da infecção tem sido associado ao uso apropriado da profilaxia antimalárica, e os clínicos que atendem estes pacientes devem estar atentos a esta possibilidade.¹⁰

As manifestações clínicas da doença são variadas e nenhuma tem carácter patognomónico. Os primeiros sintomas da doença são inespecíficos e podem ser atribuídos a uma infecção vírica pouco importante. É necessário um alto grau de suspeição para fazer o diagnóstico, o que é usualmente despoletado pela história de viagem a área endémica. Nessas áreas, a malária é uma causa de febre muito comum. Os sintomas incluem mal-estar geral, cefaleia, fadiga, mialgias e desconforto abdominal, seguidos de febre irregular. Náuseas, vómitos e hipotensão ortostática ocorrem com frequência.^{2,4,10}

Os paroxismos clássicos da malária, em que os picos de febre, calafrios e tremores ocorrem em intervalos regulares (estão na base da designação – febre terçã (ocorre a cada 48h em infecções por *P.vivax*, *P.ovale* e *P.falciparum*) ou febre quartã (ocorre a cada 72h na infecção por *P.malariae*)) são pouco habituais, sendo verificados principalmente nas infecções por *P.ovale* e *P.malariae*. A febre é irregular a princípio (na infecção por *P.falciparum* pode nunca se tornar regular) e a temperatura de indivíduos não imunes e crianças pode elevar-se acima dos 40°C, associando-se a taquicardia e, por vezes, delírio.²⁻⁴

Embora convulsões febris possam ocorrer em crianças na infecção por qualquer um dos parasitas, convulsões generalizadas estão especificamente associadas à malária *falciparum* e podem anunciar o desenvolvimento de encefalopatia (malária cerebral) e ser seguidas de coma.^{3,4}

Embora muitas “anormalidades” clínicas tenham sido descritas na malária aguda, a maioria dos pacientes com infecções não complicadas têm poucos achados físicos anormais para além de febre, mal-estar geral, anemia leve e, passado alguns dias, esplenomegália com baço palpável.^{3,4}

Anemia é comum em crianças que habitam áreas de transmissão estável, particularmente onde as resistências comprometeram a eficácia dos antimaláricos.⁴

Em indivíduos não-ímmunes com malária aguda, o baço leva vários dias a tornar-se palpável, mas a esplenomegália é encontrada em grande proporção em indivíduos, fora isso, saudáveis, e é resultado de infecções repetidas.⁴

Discreta hepatomegália é também comum, nomeadamente entre crianças pequenas.⁴

A icterícia leve é um achado comum entre adultos, pode desenvolver-se mesmo em pacientes com malária não-complicada e, geralmente resolve em 1 a 3 semanas.⁴

Malária *falciparum* grave

Tratada de forma apropriada e pronta, a malária *falciparum* não-complicada (isto é, em que o paciente consegue deglutir medicamentos e alimentos) tem associada uma mortalidade de cerca de 0,1%. Contudo, quando a proporção de eritrócitos parasitados ascende a valores superiores a 2% (o que corresponde a mais de 10^{12} parasitas no adulto) e, conseqüentemente quando ocorre disfunção de órgãos vitais, o risco de mortalidade aumenta de forma acentuada. A visualização directa da microcirculação e a medição do fluxo venoso nas circulações retiniana, bucal e rectal mostram obstrução microvascular heterogénea reversível, que é paralela à severidade da doença e dá-nos uma ideia do prognóstico.^{3,4}

As formas mais graves da malária são conotadas habitualmente com *P.falciparum*, pois os eritrócitos parasitados exprimem à sua superfície a proteína *PfEMP1*, que promove a aderência aos endotélios e a formação de rosetas, fundamento dos fenómenos fisiopatológicos encontrados nas formas graves da doença. Estão descritos, cada vez

mais frequentemente, também casos de doença grave nas infecções por *P.knowlesi* e *P.vivax*, esta última principalmente se adquirida em países asiáticos e na amazônia em que se detecta resistência à Cloroquina.²

Níveis de parasitémia superiores a 2-5% dos eritrócitos, anemia grave, hipoglicemia, presença de choque, acidose metabólica, hemoglobinúria, coagulação intravascular disseminada, alterações do estado de consciência, vômitos e diarreia abundantes, compromisso grave da função renal, pulmonar ou hepática são sinais de mau prognóstico, presentes nas formas graves da doença, que aconselham o internamento do doente e terapêutica por via parenteral, especialmente em indivíduos não-imunes.

As principais manifestações da malária *falciparum* grave são mostradas no quadro 4 e os factores de mau prognóstico estão listados no quadro 5.

Quadro 4: Manifestações da malária *falciparum* grave⁴

Sinais	Manifestações
Maiores	
Coma não despertável/malária cerebral	Falha em localizar ou responder apropriadamente a estímulos nocivos; coma persistente por >30 min após convulsão generalizada.
Acidemia/acidose	pH arterial < 7,25 ou nível plasmático de bicarbonato < 15mmol/L; manifesta-se como respiração profunda, forçada, frequentemente rotulada como "dificuldade respiratória".
Anemia normocítica normocrômica grave	Hematócrito < 15% ou nível de hemoglobina < 50 g/L (<5 g/dL), com nível de parasitemia > 100.000/μL
Insuficiência Renal	Débito urinário (24 h) < 400 mL em adultos ou < 12 mL/kg em crianças; nenhuma melhora com a reidratação; nível sérico de creatinina > 265 μmol/L (> 3mg/dL)
Hipoglicémia	Nível plasmático de glicose <2,2 mmol(<40 mg/dL)
Hipotensão/choque	Pressão sanguínea sistólica < 50 mmHg em crianças de 1-5 anos ou < 80 mmHg em adultos; diferença de temperatura central/pele > 10°C, enchimento capilar >2 s.
Sangramentos/coagulação disseminada	intravascular Sangramento significativo e hemorragia gengival, nasal e gastrointestinal e/ou evidência de coagulação intravascular disseminada
Convulsões	Mais de duas convulsões generalizadas em 24 h, sinais de atividade convulsiva contínua; às vezes subtil (p.ex, movimentos oculares tónico-clónicos sem movimentos de membros ou face)
Hemoglobinúria	Urina macroscopicamente negra, castanha ou vermelha; não associada aos efeitos de fármacos oxidantes e de defeitos enzimáticos dos eritrócitos (tais como deficiência de G6PD)

Outros

Diminuição da consciência /despertável	Incapacidade de se sentar ou ficar de pé sem apoio
Fraqueza extrema	Prostração; incapacidade de se sentar sem auxílio
Hiperparasitemia	Nível de parasitemia < 5% em pacientes não imunes (> 20% em qualquer paciente)
Icterícia	Nível sérico de bilirrubina > 50 mmol/L (> 3 mg/dL), se combinado com outra evidência de disfunção de órgão vital

Quadro 5: Manifestações da malária falciparum grave (continuação)⁴

Quadro 6: Factores de mau prognóstico na malária falciparum grave⁴

Clínicos

Agitação acentuada

Hiperventilação (dificuldade respiratória)

Hipotermia (<36,5°C)

Sangramento

Coma profundo

Convulsões repetidas

Anúria

Choque

Laboratoriais

Bioquímica

Hipoglicemia (< 2,2 mmol/L)

Hiperlactatemia (> 5 mmol/L)

Acidose (pH arterial < 7,3, HCO₃ sérico < 15 mmol/L)

Creatinina sérica elevada (> 265 µmol/L)

Bilirrubina total elevada (> 50 µmol/L)

Enzimas hepáticas elevadas (AST/ALT 3 vezes o limite superior do normal)

Enzimas musculares elevadas (CPK ↑, mioglobina ↑)

Urato elevado (>600 µmol/L)

Hematologia

Leucocitose ($> 12.000/\mu\text{L}$)

Anemia grave ($\text{HCT} < 15\%$)

Coagulopatia

Contagem de plaquetas diminuída ($< 50.000/\mu\text{L}$)

Tempo de protrombina prolongado ($> 3 \text{ s}$)

Tempo de tromboplastina parcial prolongado

Fibrinogénio diminuído ($< 200 \text{ mg/dL}$)

Parasitologia

Hiperparasitemia

Mortalidade aumentada em $> 100.000/\mu\text{mol}$

Mortalidade alta $> 500.00/\mu\text{mol}$

$> 20\%$ dos parasitas identificados como trofozoítos

ou esquizontes contendo pigmento

$> 5\%$ de neutrófilos com pigmento visível

Abreviações: ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CPK, creatina fosfoquinase; PCV, volume do concentrado de hemácias.

Quadro 7: Factores de mau prognóstico na malária *falciparum* grave (continuação)⁴

Malária Cerebral

O coma é um aspecto característico e nefasto da malária *falciparum* que, apesar do tratamento, está associado a taxas de mortalidade da ordem dos 20% para adultos e 15% para crianças. Qualquer sinal de obnubilação da consciência, *delirium* ou comportamento anormal deve ser levado a sério. O início do quadro pode ser gradual ou súbito (subsequente a uma convulsão).^{3,4}

A malária cerebral manifesta-se como uma encefalopatia difusa simétrica. Sinais neurológicos focais e sinais de irritação meníngea não são frequentes. Os olhos podem

estar divergentes e um reflexo orbicular da boca é comum, mas outros reflexos primitivos estão, de forma geral, ausentes. À oftalmoscopia de rotina, aproximadamente 15% dos pacientes têm hemorragias retinianas, número que aumenta para 30/40% com dilatação pupilar e oftalmoscopia indirecta. Outras possíveis alterações do fundo do olho incluem manchas de opacificação da retina, papiledema, manchas algodinosas e descoloração de um vaso ou segmento de vaso da retina.^{3,4}

Convulsões, geralmente generalizadas e frequentemente repetidas, ocorrem em 10% dos adultos e em até 50% das crianças. Actividade convulsiva mais subtil também é comum, particularmente entre crianças, e pode manifestar-se como movimentos oculares tónico-clónicos repetitivos ou até mesmo salivação.^{3,4}

Outras complicações

A acidose, uma complicação importante da malária grave, resulta da acumulação de ácidos orgânicos. A hiperlactatémia (causada pela combinação de glicólise anaeróbia nos tecidos onde os parasitas sequestrados interferem com o fluxo na microcirculação, hipovolémia, produção de lactato pelos parasitas e por uma depuração renal e hepática de lactato insuficientes), geralmente, coexiste com hipoglicémia. Esta está associada a mau prognóstico e é particularmente problemática em crianças e mulheres grávidas. Para complicar a situação, a quinina (e a quinidina), que é ainda largamente usada no tratamento da malária *falciparum*, tanto grave como não-complicada, é um estimulante potente da secreção pancreática de insulina.^{3,4}

Em adultos, o défice de função renal, coexistente com frequência, agrava a acidose. As causas deste défice renal não estão ainda totalmente esclarecidas, mas pode estar relacionado com o sequestro e aglutinação de eritrócitos, que interferem com o fluxo da

microcirculação e metabolismo renal. Clínica e patologicamente, este déficit manifesta-se como necrose tubular aguda, nunca se desenvolvendo necrose cortical.^{3,4}

A anemia resulta da remoção acelerada de eritrócitos pelo baço, destruição obrigatória de eritrócitos na esquizogônia do parasita e eritropoiese ineficaz. Na malária grave, tanto eritrócitos infectados como não infectados mostram reduzida capacidade de deformação, o que se correlaciona com o prognóstico e desenvolvimento da anemia. Em indivíduos não-imunes e em áreas de transmissão instável, a anemia pode desenvolver-se rapidamente, sendo necessário, com frequência, o recurso à transfusão sanguínea.^{3,4}

Anormalidades leves da coagulação são comuns na malária *falciparum*, e uma discreta trombocitopenia é usual. Dos pacientes com malária grave, menos de 5% têm hemorragia significativa com evidências de coagulação intravascular disseminada. Hemateméses por úlcera de *stress* ou outras lesões gástricas agudas pode ocorrer, raramente.^{3,4}

Icterícia leve é comum na malária, sendo que, em infecções por *P.falciparum*, esta pode ser intensa. É mais comum em adultos do que em crianças e resulta de hemólise, lesão de hepatócitos e colestase.^{3,4}

Adultos com malária *falciparum* grave podem desenvolver edema pulmonar não cardiogénico após vários dias de terapêutica antimalárica. Embora apresente uma taxa de letalidade superior a 80%, a patogénese dessa variante da síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) é pouco conhecida. Esta condição pode ser agravada pela administração intravenosa de fluidos excessivamente vigorosa.^{3,4}

Infecção por HIV e malnutrição predis põem a maior severidade da doença em indivíduos não-imunes. A anemia da malária é agravada por infecções concomitantes por helmintas intestinais, nomeadamente ancilostomose. Septicémia pode complicar a

malária grave, especialmente em crianças. Em áreas endêmicas, a bacteriemia por *Salmonella* tem sido associada a infecções por *P.falciparum*. Infecções torácicas e infecções do trato urinário induzidas por catéter são comuns em pacientes inconscientes por mais de 3 dias. Pneumonia de aspiração pode seguir-se a convulsões generalizadas. A frequência relativa das complicações da malária *falciparum* grave está resumida no quadro 6.

Complicação	Adultos não gestantes	Mulheres grávidas	Crianças
Anemia	+	++	+++
Convulsões	+	+	+++
Hipoglicemia	+	+++	+++
Icterícia	+++	+++	+
Insuficiência Renal	+++	+++	-
Edema Pulmonar	++	+++	+

Nota: Raro, -; Infrequente, +; frequente, ++; muito frequente, +++

Quadro 8: Incidência relativa de complicações graves da malária *falciparum*⁴

Malária vivax grave

Nos últimos anos, relatórios da Indonésia, da Papua Nova Guiné, da Índia e da Amazônia descrevem que a doença grave e por vezes fatal na infecção por *P.vivax* se tornou mais frequente. Estudos provenientes da Oceânia e da Amazônia mostraram prevalência de anemia severa (19 a 89%) associada a malária *vivax*, que frequentemente é atribuída a recaídas frequentes ou infecções crônicas resultantes da resistência à cloroquina.³

A infecção aguda por *P.vivax* causa ocasionalmente edema agudo do pulmão, mas foi também reportada uma frequência elevada de outras manifestações severas, incluindo coma (4 a 26% dos casos graves), falência renal (4 a 45%), choque hemodinâmico (até 54%), icterícia severa (até 59%), hemorragias (até 11%, por vezes associado a trombocitopenia marcada) e também hipoglicemia (13%).³

Estes dados contrastam com as observações “históricas” de que a doença grave e potencialmente fatal causada por *P.vivax* é rara.³

Malária na gravidez

Em áreas de alta transmissão, o risco de baixo peso neonatal (isto é, abaixo dos 2,5 kg) dos filhos de mulheres com malária é aproximadamente o dobro, em comparação com mulheres sem a doença (sendo que a diferença de peso entre os dois grupos é, em média, de 170g). Isto reflecte-se numa taxa de mortalidade infantil aumentada.^{3,4}

A anemia materna é exacerbada, mas a maioria das mães mantém-se assintomática, apesar da intensa acumulação de eritrócitos infectados na microcirculação placentar.^{3,4}

Malária congénita ocorre em cerca de 5% dos recém-nascidos, mas resolve espontaneamente em 62% dos casos. A infecção materna por HIV, além de predispor as mulheres grávidas à malária, predispõe consequentemente os seus recém-nascidos a malária congénita e ainda exacerba a redução de peso associada à infecção.^{3,4}

Em áreas de transmissão instável, as grávidas estão predispostas a infecções graves (*P.falciparum* é o responsável na maioria dos casos), sendo a parasitémia de alto grau, a anemia severa, a hipoglicemia e o edema agudo do pulmão mais comuns nestas do que em não-grávidas. A referir ainda que a taxa de mortalidade nestes casos ronda os 50%.³

Em infecções por *P.vivax* durante a gravidez, a malária grave é rara. A redução de peso é de 107g face aos casos normais, mas, em contraste com o que se verifica na malária *falciparum*, esse efeito é mais acentuados nas multigestas que nas primigestas.^{3,4}

Por fim, a referir que o risco de morte infantil é particularmente alto se a infecção ocorre perto do final da gravidez.³

Malária em crianças

A maioria das pessoas que morrem de malária *falciparum* são crianças pequenas africanas. Convulsões, coma, hipoglicemia, acidose metabólica e anemia grave são relativamente comuns em crianças com malária grave, ao passo que icterícia grave, insuficiência renal aguda e edema agudo do pulmão são menos comuns. Em geral, as crianças toleram bem os fármacos antimaláricos e respondem rapidamente ao tratamento.

Malária Transfusional

A malária pode ser transmitida por transfusão de sangue, lesão por picada de agulha, partilha de agulhas por toxicod dependentes infectados ou por transplante de órgãos. O período de incubação nestes casos é geralmente curto, pois não há a fase pré-eritrocitária de desenvolvimento da doença. Os aspectos clínicos e o tratamento desses casos são semelhantes aos da infecção contraída pela picada do mosquito.⁴

Tratamento

Os principais medicamentos utilizados no tratamento e prevenção da malária pertencem aos seguintes grupos:

- Alcalóides da cinchona: Quinina, Quinidina
- 4 – aminoquinoleínas: Cloroquina, Amodiaquina
- 8 – aminoquinoleínas: Primaquina
- 4 – quinolinometanóis: Mefloquina
- 9 – fenantrenometanóis: Halofantrina
- Derivados da acridina: Quinacrina
- Derivados da artemisina: Artesunato, Artemeter
- Inibidores da DHFR: Pirimetamina, Proguanilo
- Inibidores da DHPS: Sulfadoxina
- Antibióticos: Tetraciclina, Clindamicina

Nota: Alguns destes fármacos estão disponíveis em coformulações, como a Sulfadoxina/Pirimetamina, Atovaquona/Proguanilo e várias combinações contendo os derivados da artemisina.²

Como vemos nesta lista, vários são os fármacos disponíveis no tratamento da malária, sendo que a escolha está dependente da área geográfica de proveniência dos doentes e da provável sensibilidade dos parasitas infectantes.⁴

Duas considerações a ter acerca do tratamento da malária são: em primeiro lugar, se houver alguma dúvida sobre a situação de resistência do microrganismo infectante, ele deve ser considerado resistente; em segundo lugar, se houver alguma dúvida quanto à identidade da espécie de malária infectante, deve ser aplicado o tratamento para malária *falciparum*.⁴

Malária não-complicada

P.falciparum

O tratamento da malária *falciparum* tem mudado radicalmente nos últimos anos. Apesar de a Cloroquina se manter como tratamento de escolha na malária *falciparum* Cloroquino-sensível, estas estirpes são cada vez mais raras, estando restritas apenas a algumas regiões da América Central.

Para prevenir as resistências a fármacos, é aceite globalmente que a malária *falciparum* deve ser tratada com combinações de fármacos e não com apenas um, em áreas endémicas. Como tal, a Organização Mundial de Saúde recomenda agora combinações baseadas em artemisina como tratamento de primeira linha para malária *falciparum* não complicada (esquemas de 3 dias, geralmente). Estes esquemas mostraram-se seguros em adultos, crianças e grávidas após o primeiro trimestre de gravidez. Em áreas de malária *falciparum* resistente a múltiplos fármacos, esses regimes propiciam taxas de cura superiores a 90%. Outra alternativa efectiva é a combinação Atovaquona+Proguanil, embora o seu elevado custo limite a sua utilização. Estes fármacos, rápida e confiavelmente eficientes (mesmo em malária não-*falciparum*), não estão presentes em muitos países tropicais, pelo que, nestes locais, as recomendações são limitadas aos fármacos disponíveis.

Se o nível de parasitémia não cair abaixo de 25% do valor de parasitémia aquando do início de tratamento em 48h, ou se não tiver desaparecido em 7 dias (garantida a adesão), a resistência ao fármaco é provável e o regime deve ser trocado.⁴

É causa de grande preocupação o surgimento de *P.falciparum* resistente à artemisina no Oeste do Camboja e na fronteira deste país com a Tailândia. As infecções com esses parasitas desaparecem mais lentamente do sangue.

Malária não-*falciparum*

Apesar de estarem descritas formas de *P.vivax* resistentes à cloroquina (na bacia amazônica, na Ásia e na Oceânia, nomeadamente na Papua Nova Guiné e na Indonésia), este continua a ser o fármaco de eleição no tratamento da malária não-*falciparum* (ou seja, por *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale* e *P.knowlesi*), embora possa ser utilizada uma combinação baseada em artemisina que se mostre eficaz.^{2,4}

Para erradicar as formas hepáticas persistentes e prevenir a recidiva (tratamento radical), a Primaquina (0,5 mg/kg, dose de adulto) deve ser dada diariamente por 14 dias em pacientes com infecções por *P.vivax* e *P.ovale*, mas só depois de análises laboratoriais comprovarem que não há deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD). Se o paciente tiver uma variante leve de deficiência de G6PD, a Primaquina pode ser administrada, mas em uma única dose semanal (0,75 mg/kg, máximo de 45mg) durante 6 semanas. A Primaquina não deve ser dada a mulheres grávidas com malária *vivax* ou *ovale*, mas elas devem receber profilaxia supressiva com Cloroquina (5 mg/kg por semana) até ao parto, depois do qual pode ser dado o tratamento radical.⁴

Malária grave

Estudos recentes em larga escala mostraram que o artesunato, um derivado hidrossolúvel da artemisina administrado de forma parentérica, reduziu as taxas de mortalidade na malária grave entre adultos e crianças asiáticas em 35% e entre crianças africanas em 22,5%, em comparação com as taxas obtidas com Quinina. O artesunato tornou-se, então, o fármaco de primeira linha em pacientes com malária grave.⁴

Embora altas doses cumulativas possam suprimir a medula óssea temporariamente, o artesunato não apresenta efeitos adversos significantes. Apesar de tudo, logo que

possível, a terapêutica deverá passar a ser administrada por via oral, com recurso a uma coformulação contendo derivados da artemisina.

Hemólise com início tardio, começando cerca de uma semana após tratamento com artesunato foi reportada em viajantes (particularmente naqueles que apresentavam alta parasitémia inicial), que acabaram por regressar ao hospital, já na zona não-endémica. Isto, provavelmente, é parcialmente causado pela perda de eritrócitos infectados, que resulta em sequestração no baço dos parasitas neutralizados pelo artesunato.³

O artesunato por via endovenosa, apesar de ser o fármaco mais eficaz nas formas graves de malária, não é ainda comercializado na Europa, pelo que, “entre nós”, prefere-se a Quinina por via endovenosa, associado a Doxiciclina.²

A reter ainda que a terapêutica da malária pode abranger medidas de suporte geral, particularmente nas formas graves da doença e na malária cerebral, mas não exclusivamente. Estas medidas incluem o internamento em unidades de cuidados intensivos para ventilação assistida, correcção dos desequilíbrios hidro-electrolíticos e metabólicos (hipoglicemia) e combate ao choque, correcção da anemia, luta contra o edema cerebral (dispensando a utilização de corticóides, que agravam o prognóstico) e pulmonar, prevenção e tratamento da insuficiência renal, controlo das convulsões e antibioterapia intensiva contra as infecções bacterianas secundárias, entre outras que sejam necessárias. A exsanguinotransusão, antes preconizada nas formas muito graves em que o grau de parasitémia era muito elevado (superior a 10%), tem vindo a cair em desuso.²

Tipo da doença ou tratamento	Regime(s)
Malária não complicada	
Estirpes reconhecidamente sensíveis à cloroquina de <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. knowlesi</i> , <i>P. falciparum</i>	Cloroquina (10 mg/kg imediatamente seguidos por 5mg/kg às 12, 24 e 36 h, ou por 10 mg/kg às 24 e 5 mg/kg às 48 h) <i>ou</i> Amodioquina (10-12 mg/kg/dia durante 3 dias)
Tratamento radical para infecção por <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i>	Em adição à cloroquina ou amodiaquina como detalhado acima, primaquina (0,5 mg/kg/dia) deve ser dada por 14 dias para prevenir recaída. Na deficiência leve de G6PD, 0,75 mg/kg devem ser dados uma vez por semana por 6-8 semanas. A primaquina não deve ser dada em deficiência de G6PD grave
Malária por <i>P. falciparum</i> sensível	Artesunato (4mg/kg/dia por 3 dias) mais sulfadoxina (25 mg/kg)/pirimetamina (1,25mg/kg) em dose única <i>ou</i>
Malária por <i>P. falciparum</i> resistente a múltiplos fármacos	artesunato (4mg/kg/dia por 3 dias) mais amodiaquina (10 mg/kg por dia por 3 dias) ou arteméter-lumefantrina (1,5/9 mg/kg, 2x/dia, por 3 dias com alimento) <i>ou</i> Artesunato (4mg/kg/dia por 3 dias) <i>mais</i>
Tratamento de segunda linha/tratamento de malária importada	Mefloquina (25 mg/kg - ou 8 mg/kg/dia por 3 dias, ou 15 mg/kg no 2º dia e depois 10 mg/kg no 3º dia) ou artesunato (2 mg/kg/dia por 7 dias) quinina (10 mg do sal/kg, 3x/dia, por 7 dias) <i>mais 1 dos 3 seguintes:</i> 1. Tetraciclina (4mg/kg, 4x/dia, por 7 dias) 2. Doxiciclina (3 mg/kg/dia por 7 dias) 3. Clindamicina (10 mg/kg, 2x/dia, por 7 dias) <i>ou</i> Atovaquona-proguanil (20/8 mg/kg/dia por 3 dias com alimento)
Malária <i>Falciparum</i> Grave	
	Artesunato (2,4 mg/kg imediatamente IV seguido por 2,4 mg/kg em 12 e 24 h, e depois diariamente se necessário) <i>ou, se não disponível, um dos seguintes:</i> Arteméter (3,2 mg/kg imediatamente IM seguido por 1,6 mg/kg/dia) <i>ou</i> Dicloridrato de quinina (20 mg do sal/kg infundidos durante 4 h, seguido por 10 mg do sal/kg infundidos durante 2-8 h cada 8 h) <i>ou</i> Quinidina (10 mg/kg infundidos durante 1-2 h, seguido por 1,2 mg/kg/h com monitoramento eletrocardiográfico)

PROFILAXIA DA MALÁRIA EM VIAJANTES

Estima-se que mais de 30.000 viajantes europeus e norte-americanos desenvolvem malária a cada ano. O risco para viajantes é maior na Oceânia e na África subsariana (estimativa 1:5 e 1:50 por mês de estadia, respectivamente, entre indivíduos que não fazem quimioprofilaxia); o risco é médio em regiões endémicas do subcontinente indiano e do sudeste asiático (1:250 – 1:1000 por mês) e baixo na América Central e do Sul (1:2500 – 1:10.000 por mês).

Dos 1925 casos de malária reportados em 2011 nos Estados Unidos, 90% dos devidos a *P.falciparum* ocorreram em viajantes que regressavam ou imigravam da África e Oceânia. “Os que visitam amigos e familiares” (VFR) em zonas de risco apresentam maior probabilidade de adquirir malária, e podem morrer da doença, se a sua imunidade tiver diminuído enquanto viveram fora da zona endémica por alguns anos. Segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), os VFR representam 59% dos casos de malária severa nos Estados Unidos em 2011. ^{4,11,12}

A pesquisa e o controlo da doença têm sido fortemente apoiados por instituições como a Organização Mundial de Saúde, *Roll Back Malaria Partnership*, *Global Health Council* ou *Bill & Melinda Gates*, entre muitas mais. Apesar disso, a erradicação da malária não é factível num futuro imediato ou próximo, dada a distribuição disseminada dos sítios de procriação dos *Anopheles*, o grande número de pessoas infectadas, o uso continuado de fármacos antimaláricos pouco eficazes e a escassez e inadequação de recursos humanos e materiais, infraestruturas e programas de controlo. O apelo e compromisso para a erradicação definitiva da malária, feito pela *Gates Foundation* em 2007 – e secundada por Margaret Chan, Directora-Geral da Organização Mundial de Saúde – adicionaram um grande ímpeto a todas as iniciativas envolvendo a doença,

especialmente aquelas que visam a descoberta e implantação de novas intervenções e outras metas críticas.⁴

Uma combinação de medidas é necessária para prevenir a malária e reduzir a morbidade que dela advém em viajantes. Estas medidas incluem a consciencialização do risco de malária, as medidas anti-vectoriais de protecção pessoal (que visam evitar a picada pelo mosquito *Anopheles*), o uso adequado dos profiláticos antimaláricos e um diagnóstico precoce (febre uma semana ou mais após entrar em zona de risco deve implicar procurar diagnóstico e tratamento imediato), o que nos é lembrado pela mnemónica ABCD (*Awareness, Bite prevention, Chemoprophylaxis, Diagnosis*).^{10,11}

Vários estudos apontam para que cerca de 50% dos viajantes adiram às recomendações básicas para a prevenção da doença.¹³

Protecção Pessoal

Medidas simples para reduzir a frequência de picadas de mosquitos infectados em áreas de malária são muito importantes. Essas medidas incluem evitar a exposição aos mosquitos nos seus horários/picos de alimentação (geralmente, entre o pôr e o nascer do sol), assim como o uso de repelentes de insecto, roupa adequada e redes mosquiteiras ou outros materiais impregnados de insecticida, como vestuário. A climatização do espaço onde se dorme tem também um papel importante.^{10,14}

A malária é sazonal em algumas áreas do mundo, atingindo geralmente o seu pico no fim da época das chuvas. Assim sendo, evitar viajar durante estas épocas pode reduzir o risco de contrair a doença⁵

Repelentes de insectos

Os repelentes actuam estimulando, directamente no mosquito, um comportamento de evicção, ou bloqueando os seus receptores de odores atraentes, e não através de toxicidade directa.¹⁴

Os factores chave aquando da escolha de um repelente são o ingrediente químico activo presente e a concentração desse químico, pois ambos influenciam a eficácia e a duração da protecção.¹⁴

Os compostos activos recomendados devem repelir até 100% dos mosquitos *Anopheles* por uma duração específica. Embora alguns repelentes tenham uma duração de acção próxima das 12h, esta é em média de 4 a 8 horas, dependendo do agente activo, do tipo de aplicação e das espécies de mosquito locais.¹⁴

Há 4 compostos activos que estão cientificamente estudados de forma suficiente para serem tidos em conta aquando da recomendação, embora, em algumas áreas, o desenvolvimento de resistências esteja a debilitar a eficácia das medidas de prevenção que os têm por base:³

- **DEET** (*N,N'-Diethyl-m-toluamide*) - é usado desde 1946 e é o repelente “gold standard” recomendado pela Organização Mundial de Saúde. Em países endémicos, DEET deve estar presente nos repelentes em concentrações entre 20 e 50%, dado que há vários estudos que indiciam que estas concentrações oferecem uma protecção completa, sendo que a relação “concentração/eficácia” atinge um *plateau* cerca dos 50%, não aumentando a eficácia com concentrações maiores.^{14,15}

- **PMD** (*p-Menthane-3,8-diol*) – algumas pessoas preferem a ideia de um repelente “natural”, ao invés de um sintético. PMD foi primeiramente isolado como um subproduto de óleo de eucalipto citriodora (eucalipto-limão). Repelentes com 30% de

PMD ofereceram uma protecção completa durante 4 a 6h em vários testes controlados realizados. Embora a duração da protecção seja inferior, a sua eficácia é semelhante à do DEET.¹⁴

- **Icaridina** (*hydroxyethyl isobutyl piperidine*) – é também conhecida pelo nome comercial Picaridina. Tal como o DEET, em ensaios de campo randomizados, repelentes que contêm icaridina em concentrações superiores a 20% ofereceram protecção completa por mais de 6h contra o mosquito *Anopheles*.¹⁴

- **IR3535** (*Ethyl butylacetylaminopropionate*) – é um repelente sintético, que foi menos estudado que os supracitados. Em estudos de laboratório, demonstrou, a concentrações de 20%, oferecer protecção completa contra várias espécies de mosquito, como *Aedes* ou *Culex*, por 7 a 10h. No entanto, o tempo de protecção é inferior (cerca de 3h) para o mosquito *Anopheles*, portanto não deve ser recomendado para a prevenção da malária.¹⁴

Apesar de, entre 1980 e 1990, ter havido vários relatos de encefalopatia após exposição ao DEET em crianças, foram feitas avaliações de risco, tanto pela *US Environmental Protection Agency* (USEPA) como por organismos independentes, não tendo sido encontrada relação entre a utilização do repelente e a encefalopatia ou qualquer outro efeito indesejado, excepto quando usado indevidamente (ingestão, inalação ou exposição ocular). Icaridina, PMD e IR3535 foram também declarados como seguros pela USEPA e pela Organização Mundial de Saúde, apesar de não terem sido ainda extensivamente estudados em humanos.¹⁴

Estudos de laboratório sugerem que a aplicação de repelente com DEET após aplicação de protector solar reduz a eficácia do repelente, mas que com aplicação anterior à do protector solar, ou simultânea, já tal não acontece. É, então, recomendada a aplicação do

repelente antes ou aquando da aplicação do protector. Se houver reaplicação do protector, deve haver também reaplicação do repelente.¹⁴

São recomendados repelentes tópicos (loção ou *spray*), pois são os mais estudados e apresentam maior eficácia. O repelente deve ser eficaz contra os vectores presentes no local de destino. Devem ser aplicados em toda a pele exposta, excepto na face (de modo a evitar exposição ocular accidental ou ingestão), e principalmente durante os períodos críticos, ou seja, durante o pôr e o nascer do Sol (mas também durante o dia, principalmente no Sudeste Asiático, América do Sul e em áreas florestais).^{4,14,15}

Em suma, o recomendado é um repelente tópico com DEET (20 a 50% de concentração), pois é eficaz e seguro (mesmo em grávidas e crianças). Deve ser reaplicado a cada 6 a 8 horas. Icaridina e PMD são boas alternativas, mas IR3535 não é recomendado para a prevenção da malária.¹⁴

Redes mosquiteiras

O uso disseminado de mosquiteiros para camas tratados com piretróides residuais (permetrina ou deltametrina, por exemplo) reduz a incidência de malária em áreas onde os vectores actuam (picam) dentro de casa à noite, e foi demonstrado que diminui as taxas de mortalidade na África Ocidental e Oriental.⁴

Foram já desenvolvidas redes com impregnação de longa duração do insecticida, que, durante a sua vida útil, não necessitam de um re-tratamento. Além de protegerem o utilizador, as redes impregnadas têm também um efeito benéfico para a comunidade, eliminando mosquitos *Anopheles*, devendo ser aplicadas em todas as áreas endémicas. São usualmente eficazes, embora este efeito protector seja reduzido em algumas partes

da Ásia em que os principais mosquitos vector picam no exterior, durante as primeiras horas da manhã.³

O uso de piretróides na agricultura e a implantação generalizada de redes mosquiteiras impregnadas de insecticida colocou uma tremenda pressão de selecção nos mosquitos *Anopheles*, o que provocou o aparecimento de resistências.³

Repelentes de uso no interior

Apesar do seu uso estar implementado como medida de protecção pessoal, não foram feitos muitos ensaios com os repelentes mais seguros e largamente usados. *Sprays* insecticidas que perduram, com acção residual, para uso no interior, constituem um factor importante para a prevenção da malária. A sua eficácia depende consideravelmente do comportamento dos vectores *Anopheles* locais (ou seja, se os mosquitos entram nas casas e permanecem lá ou não) e das resistências que tenham emergido. Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) ainda é eficaz em algumas partes da Ásia e África e é usado em spray no interior das habitações, o que aumenta a exposição de humanos ao mesmo.³

Vestuário

Quanto ao vestuário, deve-se usar roupa clara, colorida, e que cubra o máximo de pele possível. Num estudo em soldados colombianos em que 86 soldados usaram uniformes normais e outros 86 usaram uniformes impregnados de permetrina durante 4 semanas, tendo ambos os grupos sido observados por mais 4 semanas após o tempo de utilização, 3 (cerca de 3%) dos soldados que usaram os uniformes impregnados contraíram

malária, contra os 12 (cerca de 14%) que contraíram malária utilizando uniformes normais. Portanto, fica pelo menos a ideia de que usar roupa impregnada de insecticida pode ajudar a prevenir a doença.^{5,16,17}

Vacina

Apesar do enorme investimento para o desenvolvimento de uma vacina contra a malária, é pouco provável que uma vacina que reúna condições de segurança, eficácia e duração de acção esteja disponível para uso em larga escala num futuro próximo.^{4,15}

Os resultados de um grande estudo multicêntrico de uma vacina coadjuvada com proteína recombinante direccionada para esporozoítos (RTS'S) em ensaios clínicos de campo limitado, em crianças com idades compreendidas entre 6 e 12 semanas à data da primeira toma (a vacina foi administrada mensalmente por 3 meses) mostraram boa segurança, mas uma eficácia não tão satisfatória. Apenas 30% dos imunizados ficaram de facto protegidos contra a malária clínica, sendo que na malária severa, os números não passaram dos 26%, 12 meses após a última toma.^{3,4,18,19}

Para além disto, a taxa de imunização pela vacina nas crianças mais novas que a receberam caiu dos valores supracitados para os 16% em apenas 4 anos após a última toma.⁴

Estudos prévios apresentaram melhores resultados em crianças um pouco mais velhas (5 a 17 meses), com 55% de protecção contra malária *falciparum* e 35% de protecção contra a malária severa, ao fim de 14 meses após a última toma.³

Embora haja uma grande expectativa em relação a uma ou mais vacinas viáveis contra a doença num futuro distante, as medidas de prevenção e controlo da doença continuam a cingir-se a estratégias anti-vector e ao uso de fármacos.⁴

Quimioprofilaxia

Nos últimos anos têm sido feitos progressos consideráveis na prevenção, controlo e pesquisa da malária. Novos fármacos altamente eficazes foram descobertos.

A quimioprofilaxia da malária em viajantes para zonas endémicas é um dos mais complicados e desafiantes aspectos da medicina do viajante e coloca vários problemas:⁵

- a) risco/benefício - o risco de infecção malárica e as graves consequências da doença devem ser pesados tendo em conta o risco, para o viajante, do fármaco utilizado. Vários medicamentos tiveram resultados fatais para os consumidores, enquanto que outros viram a si associadas reacções adversas importantes e até consequente interrupção da viagem. Este aspecto nem sempre é tido em conta de forma apropriada pelo médico prescriptor.⁵
- b) custo/benefício - com o aparecimento de espécies de malária resistentes, apareceram também novos fármacos alternativos, geralmente com custos mais elevados. Assim, para quem viaja com orçamento reduzido, especialmente em viagens longas, o uso destes fármacos torna-se um fardo pesado. Quando o risco de malária é mínimo, o benefício de tal despesa pode acabar por não se justificar.⁵
- c) inadequação da quimioprofilaxia disponível actualmente - embora utilizemos o termo “profilaxia da malária”, na realidade o que existe é “profilaxia da malária *falciparum*” e não uma profilaxia pan-malárica, por assim dizer. Viajantes que

cumprem as recomendações quimioprofiláticas podem ainda assim apresentar infecção por *P.vivax*, de instalação tardia. Embora a malária *vivax*, na grande maioria dos casos, não tenha consequências graves, é uma doença com importância e que o viajante tencionará, certamente, prevenir. Para além disto, a possibilidade de um viajante contrair malária apesar de cumprir a profilaxia pode levar este a tomá-la como inútil numa possível próxima viagem.^{5,20}

Reacções adversas, cálculos de custo-benefício e a imperfeição da quimioprofilaxia existente ao não prevenir a malária *vivax* de instalação tardia são prováveis razões para a baixa adesão às recomendações quimioprofiláticas.⁵

Um levantamento realizado no *Center for Geographic Medicine and Tropical Diseases*, em Israel, que visou 1207 viajantes que procuravam orientação médica após regresso de zona endémica, demonstrou que apenas cerca de 15% teriam aderido aos esquemas profiláticos propostos. Estes resultados mostram a discrepância que há entre as recomendações quimioprofiláticas e a percepção dos viajantes.⁵

Princípios da quimioprofilaxia: Fase sanguínea vs fase hepática

O ciclo de vida do parasita ocorre em duas fases distintas. Na fase hepática inicial, pré-eritrocitária, os parasitas multiplicam-se nos hepatócitos e, eventualmente, causam a sua ruptura. *P.vivax* e *P.ovale* têm fases hepáticas persistentes (os hipnozoitos), dando origem a recaídas meses ou até anos após a primoinfecção.⁵

A segunda fase (eritrocitária) ocorre quando os parasitas são libertados na corrente sanguínea, invadem eritrócitos e causam doença clínica. Esta fase ocorre 9 a 15 dias após a infecção por *P.falciparum* e 11 a 17 dias após a infecção por *P.vivax*.⁵

De notar que o parasita apresenta diferenças de sensibilidade aos fármacos nas diferentes fases do seu ciclo de vida. Assim, um medicamento que actue eficazmente na fase pré-eritrocitária do ciclo não terá necessariamente efeitos importantes na fase eritrocitária, e vice-versa.^{4,5}

A quimioprofilaxia não previne a infecção (como uma vacina por exemplo), mas actua, isso sim, sobre os parasitas, seja dentro dos hepatócitos ou já dos eritrócitos, prevenindo assim a doença clínica.^{4,5}

Assim, baseado então no ciclo do parasita, há diferentes tipos de quimioprofilaxia da malária, tendo em conta o local de acção:

- a) *Profilaxia de fase sanguínea* refere-se aos fármacos que actuam apenas em parasitas intraeritrocitários. São os antimaláricos clássicos, mais generalizados e que têm sido usados nos últimos cerca de 60 anos. Entre as suas desvantagens, realça-se terem de ser continuados durante quatro semanas após regresso de área endémica, para assim eliminar parasitas intraeritrocitários que possam emergir dos hepatócitos nesse período. Outra grande desvantagem é que, dado que estes fármacos não actuam na fase hepática do ciclo e, assim, no desenvolvimento de hipnozoítos, no caso da malária *vivax* e *ovale* eles previnem apenas a primoinfecção, não protegendo o viajante contra eventuais recaídas. Assim sendo, oferecem uma prevenção completa apenas na malária *falciparum*.^{4,5}
- b) *Profilaxia de fase hepática* refere-se a fármacos que actuam no parasita enquanto este invade os hepatócitos. Como conseguem eliminar o parasita numa fase precoce do processo infeccioso, não há necessidade de continuar a toma do fármaco após deixar a zona endémica. Para a infecção por *P.falciparum*, apresentam a vantagem de reduzir o tempo de exposição ao fármaco, diminuindo este de quatro semanas para apenas alguns dias (o que pode ter efeitos positivos

na adesão completa ao esquema proposto, por parte do viajante). No caso da infecção por *P.vivax* ou *P.ovale*, a profilaxia de fase hepática é peremptória. Apenas fármacos que actuam numa fase precoce e previnem a formação de hipnozoítos conseguem fornecer uma protecção completa, prevenindo também as recaídas, na infecção por estes agentes. Actualmente, existem apenas dois fármacos de fase hepática: **Atovaquona-Proguanil** e **Primaquina**, mas apenas a segunda actua na eliminação dos hipnozoítos.^{4,5}

Os viajantes devem iniciar a quimioprofilaxia dois dias a duas semanas antes da partida para a área endémica, de maneira a que quaisquer reacções adversas possam ser detectadas e para que estejam presentes concentrações de fármaco no sangue quando necessário.⁴

Se houver suspeita de malária quando o viajante estiver em área endémica, obter um diagnóstico fidedigno e tratamento antimalárico localmente é uma prioridade absoluta. Auto-tratamento empírico para malária com atovaquona-proguanil (3 dias consecutivos) ou com outro fármaco pode ser considerado em determinadas circunstâncias. Deve procurar-se aconselhamento médico acerca do auto-tratamento antes ainda da partida para área endémica, e o mais rápido possível assim que a doença se manifeste. Deve ainda ser feito um esforço para confirmar o diagnóstico por exames parasitológicos.⁴

Profilaxia da malária falciparum

Cloroquina

A introdução da **Cloroquina** na década de 50 do século XX trouxe a esperança de que a protecção para a malária *falciparum* poderia ser facilmente adquirida com um fármaco de longa duração de acção, bem tolerado e que exigia apenas uma toma semanal. No

entanto, passada apenas uma década, a resistência à cloroquina começou a surgir, primeiramente no Sudeste Asiático e, passados poucos anos, um pouco por todas as áreas endémicas. Actualmente, a resistência à cloroquina é praticamente universal, mantendo-se eficaz apenas em algumas regiões da América Central (ao oeste e norte do Canal do Panamá), nas Caraíbas (no Haiti, principalmente) e em alguns países do Médio Oriente. No entanto, é ainda utilizada para prevenir e tratar malária causada por outras espécies humanas de *Plasmodium*, embora comecem a aparecer relatos de resistência de *P.vivax* à cloroquina no Leste da Ásia, Oceânia e América Central e do Sul.^{4,5}

A cloroquina, como supracitei, é um fármaco geralmente bem tolerado. No entanto, há doentes em que isto não se verifica, apresentando mal-estar geral, cefaleia, sintomas visuais, intolerância gastrointestinal ou prurido. Com a administração crónica por mais de cinco anos pode-se desenvolver uma retinopatia característica relacionada com a dose, mas essa condição é rara com as doses utilizadas na profilaxia antimalárica. Está também associada a exacerbação da psoríase e da *miastenia gravis*, e está contraindicada em pacientes com história de epilepsia.^{4,21}

Gravidez

A cloroquina atravessa a placenta, podendo ser detectada no cordão umbilical. Ainda assim, não estão demonstrados efeitos nefastos do fármaco durante a gravidez. Um estudo conduzido na Tailândia, envolvendo 1.000 grávidas avaliou a segurança da cloroquina. Este estudo demonstrou que esta não tem impacto no peso ao nascimento, nem tão pouco no aumento de risco de parto pré-termo, no crescimento de recém-nascidos ou no neurodesenvolvimento e na acuidade visual das crianças no primeiro ano de vida. A sua utilização na gravidez é, então, considerada segura.²²

A evolução da quimioprofilaxia, desde então, foca-se na busca de novos fármacos que sejam concomitantemente eficazes e bem tolerados. Não podemos esquecer que um medicamento cujas reacções adversas sejam raras, se usado como profilaxia num grande número de viajantes, pode tornar-se perigoso. Dois fármacos introduzidos após a cloroquina – **Amodiaquina** e **Sulfadoxina-Pirimetamina** – deixaram de ser utilizados para profilaxia porque a eles foram associadas reacções adversas graves e, em alguns casos, até fatais. Com amodiaquina, os casos fatais registados deveram-se a agranulocitose, enquanto que, no caso da sulfadoxina-pirimetamina, a causa foi necrólise epidérmica tóxica. Após cálculos de risco/benefício, chegou-se à conclusão de que, em certas regiões, o risco de desfechos fatais advindos destes fármacos era superior ao da própria doença.⁵

Os principais fármacos utilizados actualmente são a **Mefloquina**, **Doxiciclina**, **Atovaquona-Proguanil** e, em alguns casos, a **Primaquina**.⁵

Mefloquina

A mefloquina é um derivado dos quinolinometanóis. Foi desenvolvida no *Walter Reed Institute*. Verificou-se que tem actividade anti-malária potente, inclusive contra estirpes de *P.falciparum* resistentes à cloroquina. Para além disso, dado o seu longo tempo de semi-vida, uma toma única semanal é suficiente. Estas características criaram grande optimismo nos meados da década de oitenta do século XX, quando a mefloquina foi introduzida na Europa (e mais tarde, na década de noventa, nos Estados Unidos), sendo consensual de que estava encontrado o substituto ideal da cloroquina. Adicionalmente, a sua utilização prolongada por parte de voluntários do Corpo da Paz na África subsariana demonstrou a sua segurança.^{5,23}

No entanto, durante as décadas subsequentes da sua utilização, surgiram várias preocupações, tanto pelas resistências que foram sendo reportadas, como pelas dúvidas que surgiram acerca da sua segurança e tolerabilidade.⁵

Resistências à mefloquina começaram por ser reportadas na fronteira entre a Tailândia e o Camboja (onde os seus níveis atingiram os 50%, impedindo assim a sua utilização como profilático nesta região), seguindo-se relatos de outras partes da Ásia e, em menor extensão, da África e da bacia amazónica (embora nestas áreas continue a ser usada como prevenção, já que as resistências encontradas não justificam a sua supressão).⁵

Quanto à segurança e tolerabilidade, foram descritas reacções adversas raras mas importantes, nomeadamente do foro neuropsiquiátrico (psicose e convulsões foram as que receberam mais atenção pública, mas há também registos de cefaleia, insónia, sonhos vividos, ansiedade, depressão, confusão, vertigem e neuropatia periférica, entre outros), em doses profiláticas. Há ainda relatos de perturbações a nível gastrointestinal e, mais raras, a nível dermatológico.^{4,5}

O aspecto mais preocupante da quimioprofilaxia é a taxa de reacções adversas graves, que resultem em ameaça à vida, ou que causem incapacidade importante ou hospitalização prolongada. Estudos prospectivos sobre as reacções adversas da mefloquina, ainda que bem concebidos, podem não identificar um número significativamente maior de eventos em comparação com outros antimaláricos, dado o pequeno número de participantes e a possibilidade de não ocorrerem reacções adversas nestes, dada a sua raridade. Apenas estudos de vigilância pós-comercialização (apesar das suas limitações) dispõem de amostras com um número grande o suficiente para captar as raras reacções adversas graves, permitindo tirar conclusões significativas.^{5,24}

Resultados de um questionário feito a soldados britânicos que tomaram mefloquina mostrou uma taxa de reacções adversas graves de 1 em cada 6000, enquanto que um questionário feito a viajantes europeus que também o fizeram mostrou uma taxa de 1 para 10.000. Registos esporádicos em viajantes canadianos mostrou uma taxa de 1:20.000.⁵

Apesar de todas estas discrepâncias, há algo comum a todos os estudos sobre as reacções adversas da mefloquina: são mais comuns em mulheres.^{5,25}

Na maioria dos casos, os indivíduos susceptíveis sofrem efeitos adversos entre a 1ª e a 3ª toma. Como tal, é recomendável começar a profilaxia com mefloquina cerca de duas semanas antes da partida para área endémica, de maneira a avaliar possíveis reacções indesejáveis e, se necessário, recorrer a um fármaco alternativo.⁵

Num estudo de caso-controlo entre viajantes com reacções adversas graves causadas pela toma de mefloquina, não foram encontradas diferenças entre as concentrações sanguíneas do fármaco entre os pacientes e os grupos de controlo ou entre homens e mulheres. Fica então a ideia de que a concentração de mefloquina no sangue não tem relação directa com a ocorrência de reacções adversas.^{5,25}

Gravidez

Apesar de um estudo realizado na Tailândia ter sugerido que o uso de mefloquina durante o primeiro trimestre de gravidez pudesse estar associado a um aumento da taxa de nados mortos, esta premissa não foi extrapolada para qualquer outro estudo, nem mesmo para os que foram realizados na mesma área geográfica. Quanto ao segundo e terceiro trimestres de gravidez, os dados que existem são muito tranquilizadores, verificando-se que o risco de intercorrências e de nado morto em grávidas que tomam

mefloquina é igual ao da população geral. Quanto à embriotoxicidade, estudos em animais demonstraram efeito teratogénico, mas apenas em doses várias vezes superiores às usadas para tratamento, que já por si são mais altas que as usadas em profilaxia. A utilização da mefloquina é, então, considerada segura na gravidez^{4,5,22}

Contra-indicações

Devido aos seus efeitos adversos, a mefloquina está contra-indicada em viajantes com historial de distúrbios neuropsiquiátricos (depressão, perturbação de ansiedade, psicose, esquizofrenia ou outros transtornos psiquiátricos importantes, convulsões), ainda que estejam estabilizados.^{4,5}

Está ainda contra-indicada em viajantes com anomalias da condução cardíaca ou que tenham hipersensibilidade conhecida à própria mefloquina ou a outros compostos de quinino.^{4,5}

Doxiciclina

A doxiciclina, que pertence ao grupo das tetraciclinas, é um fármaco altamente eficaz na profilaxia da malária. Em ensaios conduzidos em populações não-ímmunes, uma dose diária de 100mg revelou uma eficácia superior a 95% na prevenção da doença, equiparável à eficácia de fármacos como a mefloquina ou a atovaquona-proguanil. Apesar de ter alguma actividade na fase hepática do ciclo parasitário, a acção principal da doxiciclina verifica-se sobre a fase eritrocitária, requerendo assim a continuação da toma até quatro semanas após a partida da área endémica.^{4,5}

Não há registos de resistências à doxiciclina em qualquer zona endémica de malária.⁵

Quanto às reacções adversas, as mais comuns incluem queixas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia). Há registos de ulceração esofágica associada à doxiciclina, pelo que é recomendado que a toma seja feita em posição ortostática e acompanhada de alimentos ou de um copo de água, e nunca ao deitar.^{4,5}

Sintomas dermatológicos também são frequentes, sendo reportados em até 21% dos utilizadores, e incluem fotossensibilidade, que é uma preocupação para viajantes em países tropicais, em que a probabilidade de exposição solar é grande. Candidíase vulvovaginal é também uma reacção adversa frequente (cerca de 3%), o que a torna uma inquietação adicional para viajantes do sexo feminino.^{4,5}

A necessidade de uma toma diária e o facto de ter de ser continuada duante 4 semanas após a partida de área endémica representam também inconvenientes na utilização da doxiciclina como profilático.⁵

Uma vantagem da doxiciclina em relação aos outros profiláticos é que previne também a leptospirose, comum nos trópicos, determinadas rickettsioses e alguns casos de “diarreia do viajante”.^{4,5}

Gravidez

A doxiciclina está contra-indicada na gravidez e em crianças até aos oito anos de idade, dado que pertence ao grupo das tetraciclina – estas afectam o crescimento ósseo e podem causar defeitos e descolorações no esmalte dentário. No entanto, um efeito teratogénico da doxiciclina foi classificado como improvável, num estudo publicado em 1997.^{22,26}

Efeitos nefastos no desenvolvimento ósseo e dentário só deveriam ser esperados do segundo trimestre de gravidez para diante. Assim, membros do *Swedish national group for recommendations on malaria prophylaxis* consideram a doxiciclina tão segura como a mefloquina no primeiro trimestre de gravidez.²²

Mesmo assim, importa referir que, de acordo com a bula do fármaco, há um risco aumentado de danos hepáticos na “mãe” com o uso de doxiciclina durante a gravidez. Assim, até durante o primeiro trimestre de gravidez, a doxiciclina é potencialmente prejudicial, pelo menos para a mãe.²²

Contra-indicações

Para além de estar contra-indicada em grávidas e crianças com menos de oito anos, como supracitado, a doxiciclina não é aconselhável a mulheres que estejam a amamentar e a pessoas com hipersensibilidade conhecida a tetraciclinas.^{4,5,22}

Atovaquona-Proguanil

A propagação da malária *falciparum* resistente a múltiplos fármacos e a relutância largamente difundida acerca da utilização dos fármacos antimaláricos clássicos devida aos seus efeitos adversos levou à procura de novas alternativas. Atovaquona-Proguanil (*Malarone*) é a solução mais recentemente desenvolvida. É um fármaco bem tolerado, tanto por adultos como por crianças, e eficaz contra as estirpes *falciparum* multi-resistentes.^{4,5}

Um dos benefícios deste fármaco é a sua acção na fase hepática do ciclo de vida parasitário, facto que encurta consideravelmente o período de continuação da toma pós-

viagem. É a primeira solução com acção na fase hepática desde a introdução da quimioprofilaxia da malária (exceptuando a primaquina, abordada adiante).⁵

O medicamento consiste numa formulação fixa de 250mg de Atovaquona e 100mg de Proguanil, existindo uma formulação pediátrica proporcionalmente equivalente, mas com um quarto da dose (62,5mg/25mg, respectivamente).^{2,4,5}

A atovaquona actua inibindo o sistema de transporte de electrões mitocondrial do parasita, ao nível do complexo da citocromo b. O proguanil é um antimalárico antigo (era usado também em associação com cloroquina) que inibe a di-hidrofolato reductase do parasita. Separados, estes dois compostos têm reduzida actividade antimalárica, mas em conjunto, são sinérgicos, atingindo eficácias compreendidas entre 95% e 100% (96%, num estudo realizado em migrantes para a Papua Nova Guiné, para malária *falciparum*). Os dois componentes do fármaco foram testados em separado em voluntários, verificando-se a acção de ambos na fase hepática da infecção. Um outro estudo, envolvendo 16 voluntários não-imunes, testou a actividade da combinação (Atovaquona+Proguanil) na fase hepática da doença. Neste ensaio, todos os voluntários foram expostos a mosquitos infectados por *P.falciparum*, sendo que 12 tomaram o fármaco no dia anterior, no próprio dia e nos seis dias após a exposição. Aos restantes quatro foi administrado um placebo. Nenhum do 12 voluntários medicados contraiu a infecção, enquanto que todos os 4 com placebo desenvolveram malária *falciparum*. Isto demonstrou claramente que esta combinação é eficaz contra *P.falciparum*, nomeadamente contra a fase hepática do seu ciclo. Este estudo foi a base para que a recomendação seja continuar a toma durante sete dias após a partida da área endémica, embora haja um trabalho mais recente que sugere que fazê-lo até ao último dia de viagem será suficiente.^{5,27,28}

Tolerabilidade:

Vários estudos sobre a atovaquona-proguanil foram conduzidos entre viajantes, comparando esta formulação com outros antimaláricos pré-existentes, como a mefloquina, a doxiciclina ou a cloroquina em associação com proguanil. A atovaquona-proguanil demonstrou melhor perfil de segurança e mais baixa taxa de interrupção da toma devida a eventos adversos.^{5,29}

Atovaquona-Proguanil é já utilizada há cerca de uma década e mantém um bom perfil de segurança e eficácia, sendo o seu elevado custo em comparação com outros antimaláricos o maior inconveniente à sua utilização.

Reacções adversas

As mais comuns são queixas gastrointestinais banais, pelo que é recomendável acompanhar a toma com uma refeição ou com uma bebida láctea, de modo a amenizar os sintomas e melhorar a absorção.^{4,5}

Podem ocorrer queixas do foro dermatológico, como prurido ou *rash*, provavelmente associadas ao proguanil.⁵

Indicações

Atovaquona-Proguanil está indicada para profilaxia da malária *falciparum*. Embora nos Estados Unidos tal não aconteça, em alguns países da Europa o seu uso está indicado apenas em viagens de curta duração (até 90 dias), devido à falta de dados referentes à sua utilização prolongada. Está também indicada em crianças com mais de 5kg, com dose ajustada ao peso.⁵

Contra-indicações

O fármaco está contra-indicado em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 30mL/min) e naqueles que tenham alergia conhecida a ambos ou a algum dos componentes constituintes. Está também contra-indicada na gravidez, dado que não há dados suficientes acerca da sua segurança nesse período.^{4,5,22}

Gravidez

De acordo com o fabricante, estudos em animais não demonstraram qualquer efeito teratogénico nem tão pouco qualquer distúrbio de desenvolvimento pré ou pós-parto. Em coelhos, atraso no crescimento foi verificado, mas apenas em doses muito altas, tóxicas para a mãe.²²

Estudos prospectivos com o objectivo de avaliar a segurança da atovaquona-proguanil focaram apenas o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Foram maioritariamente conduzidos em zonas onde a malária *falciparum* multi-resistente é um problema em crescendo, como a Tailândia.²²

Embora os estudos feitos sugiram a segurança da utilização desta combinação na gravidez, a falta de dados obriga à sua contra-indicação neste período.^{4,5,22}

Primaquina

Muitos são da opinião de que a primaquina tem na sua actividade contra a infecção por *P.vivax* o seu único trunfo. No entanto, desde que começou a ser utilizada, no início da década de 50 do século XX, mostrou-se também capaz de actuar nas fases hepáticas precoces da infecção por *P.falciparum*.⁵

A primaquina é uma 8-aminoquinoleína desenvolvida por volta de 1940. Num estudo de 1954, pouco posterior à sua introdução, mostrou-se eficaz na prevenção da malária, numa dose diária de 30mg.⁵

Apesar de ser altamente eficaz contra as fases hepáticas precoces das infecções por *P.falciparum* e *P.vivax*, a primaquina nunca foi muito “popular” como profilático. Isto deve-se a duas razões principais: o registo de reacções adversas graves (metahemoglobinémia e anemia hemolítica em pacientes com défice de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6DP)) e a introdução de um novo fármaco, a cloroquina, muito eficaz e relativamente mais seguro.^{4,5}

No entanto, nos últimos anos, a primaquina vem reconquistando o seu espaço como profilático, não se limitando a sua utilidade ao tratamento da malária *vivax*. O primeiro estudo da primaquina como profilático foi conduzido numa área hiperendémica do Quênia (onde se estima uma média de uma picada por mosquito infectado por pessoa, por noite), em crianças dos nove aos catorze anos. A eficácia, ao fim de três semanas de seguimento, foi de 85% para a primaquina, valores próximos dos da doxiciclina e da mefloquina, e superiores aos da cloroquina em associação com proguanil (54%). Mais estudos foram conduzidos posteriormente, nomeadamente em zonas endémicas de *P.falciparum* e *P.vivax* em simultâneo, como o caso de Irian Jaya, no nordeste da Indonésia. Em todos eles, além de ter comprovado a sua eficácia na prevenção da malária *vivax*, demonstrou também eficácia na prevenção da malária *falciparum*, nomeadamente em estirpes multi-resistentes.^{4,5,30}

Tolerabilidade

Os efeitos adversos mais comuns associados à primaquina são sintomas gastrointestinais dependentes da dose. A dose profilática de 30mg diários está associada a desconforto abdominal pouco importante, sendo que foi concluído que uma taxa significativa de reacções adversas aparecia apenas em doses iguais ou superiores a 45mg diários.⁵

Toxicidade

A primaquina, como supracitei, pode causar hemólise severa, quando administrada diariamente em pacientes com défice de G6PD. Por esta razão, os viajantes devem ser testados para este défice, sendo imperativo que demonstrem um nível na faixa “normal” de G6PD antes de iniciar profilaxia com este fármaco.^{4,5}

Embora sem significado clínico, pode ocorrer metahemoglobinémia em indivíduos “normais”.⁵

Dosagem e Recomendações

Dado que a primaquina tem acção na fase hepática da infecção, não tem indicação para toma continuada durante um mês após a partida da área endémica (ao contrário dos fármacos que actuam na fase eritrocitária). Assim sendo, o viajante deve iniciar a profilaxia um dia antes de entrar na área endémica e continuar a toma durante três a sete dias após deixar a mesma. Devido ao tempo de semi-vida reduzido da primaquina, ela deve ser tomada diariamente (sendo a dose recomendada para adultos de 30mg), de

preferência acompanhada de alimentos, de modo a evitar desconforto gastrointestinal. A dose pediátrica é de 0,5mg/kg/dia. A primaquina não está aprovada em Portugal.^{2,4,5}

Gravidez

A primaquina está contra-indicada em grávidas devido ao risco de deficiência em G6PD no feto. Mulheres que estejam a amamentar podem tomar primaquina se o bebé tiver sido testado para G6PD.⁵

O quadro 8 resume algumas características dos fármacos supracitados.

Fármaco	Uso	Dose de adulto	Dose pediátrica	Comentários
Atovaquona/Proguanil (Malarone)	Profilaxia em áreas com <i>Plasmodium falciparum</i> resistente à cloroquina ou mefloquina	1 comprimido de adulto VO	5-8 kg $\frac{1}{2}$ comprimido pediátrico/dia $\geq 8-10$ kg $\frac{3}{4}$ comprimido pediátrico/dia $\geq 10-20$ kg 1 comprimido pediátrico/dia $\geq 20-30$ kg 2 comprimido pediátrico/dia $\geq 30-40$ kg 3 comprimido pediátrico/dia ≥ 40 kg 1 comprimido adulto/dia	Começar 1-2 dias antes da viagem a áreas de malária. Tomar diariamente à mesma hora enquanto na área de malária e por 7 dias depois de a deixar. Atovaquona-proguanil é contra-indicado em pessoas com insuficiência renal (depuração de creatinina < 30 mL/min). Na ausência de dados, não é recomendável para crianças que pesem < 5kg, mulheres grávidas ou a amamentar lactentes com peso < 5kg. Atovaquona-proguanil deve ser tomado com alimentos ou bebida láctea
Cloroquina fosfato (Aralen e genérico)	Profilaxia apenas em áreas com <i>P. falciparum</i> sensível à cloroquina ou somente <i>P. vivax</i>	300 mg da base (500 mg do sal) VO 1x/semana	5 mg/kg da base (8,3 g/kg do sal) VO 1x/semana até à dose máxima de adulto de 300mg da base	Começar 1-2 semanas antes de viajar para a área de malária. Tomar semanalmente no mesmo dia da semana enquanto na área de malária e por 4 semanas depois de deixar a mesma. O fosfato de cloroquina pode exacerbar psoríase.
Doxiciclina (muitos nomes de marca e genéricos)	Profilaxia em áreas com <i>P. falciparum</i> resistente à cloroquina ou mefloquina	100 mg VO/dia	≥ 8 anos de idade: 2 mg/kg até dose de adulto	Começar 1-2 dias antes de viajar para a área de malária. Tomar diariamente à mesma hora enquanto na área de malária e por 4 semanas depois de a deixar. A doxiciclina é contra-indicada em crianças < 8 anos de idade e em mulheres grávidas.
Mefloquina (Lariam e genéricos)	Profilaxia em áreas com <i>P. falciparum</i> resistente à cloroquina	228 mg da base (250 mg do sal) VO uma vez por semana	≤ 9 kg 4,6 mg da base (5mg do sal) VO 1x/semana 10-19 kg $\frac{1}{4}$ de comprimido 1x/semana 20-30 kg $\frac{1}{2}$ de comprimido 1x/semana 31-45 kg $\frac{3}{4}$ de comprimido 1x/semana ≥ 46 kg 1 comprimido 1x/semana	Começar 1-2 semanas antes de viajar para a área de malária. Tomar semanalmente no mesmo dia da semana enquanto na área de malária e por 4 semanas depois de deixar a mesma. A mefloquina é contra-indicada em pessoas alérgicas ao fármaco ou compostos relacionados (p.ex., quinina e quinidina) e em pessoas com depressão ativa ou recente, transtorno de ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia, outros transtornos psiquiátricos importantes, ou história de depressão. A mefloquina não é recomendada para pessoas com anomalias na condução cardíaca.
Primaquina	Para prevenção da malária em áreas com, principalmente, <i>P. vivax</i>	30 mg da base (52,6 mg do sal) VO/dia	0,5 mg da base/kg (0,8 do sal/kg) VO/dia até atingir a dose de adulto. Deve ser dado com aliemnto	Começar 1-2 dias antes da viagem a áreas de malária. Tomar diariamente à mesma hora enquanto na área de malária e por 7 dias depois de a deixar. A primaquina é contra-indicada e pessoas com deficiência em G6PD. É também contra-indicada durante a gravidez e a lactação, a menos que o lactente amamentado apresente valores normais de G6PD.

Quadro 10: Regimes farmacológicos para a profilaxia da malária⁴

Tafenoquina

A tafenoquina é um análogo da primaquina (8-aminoquinoleínas) que, embora bastante promissor para a profilaxia e tratamento da malária (tanto por *P.vivax* como por *P.falciparum*), está ainda em fase de estudo. Para já, os dados criam expectativas, aparentando ser um fármaco muito eficaz e bem tolerado. Apresenta-se como um fármaco com capacidade de prevenir recaídas na malária *vivax*, despoletadas por hipnozoítos hepáticos, representando esta acção a potencial grande vantagem da tafenoquina em relação aos antimaláricos utilizados actualmente. No entanto, como citei, encontra-se ainda em desenvolvimento.³⁷⁻⁴⁰

Considerações finais

A quimioprofilaxia da malária deve ser recomendada em áreas onde existe a doença, e atendendo tanto à distribuição de cada espécie de *Plasmodium* como ao padrão de distribuição das estirpes resistentes a fármacos. Como tal, o médico que aconselha o viajante deve ter presentes e estar actualizado acerca de todos estes aspectos. Deve ser lembrado que, mesmo em países endémicos, há áreas livres da doença (zonas de grande altitude, por exemplo, são muito menos propícias à transmissão de malária).⁵

Nas áreas endémicas, ter em conta as diferenças entre as áreas hipoendémicas, hiperendémicas e holoendémicas.⁵

A abordagem de casos em que o viajante se dirige para uma área de baixo risco não é consensual, não havendo um limiar bem definido sobre quando é justificável ou não a quimioprofilaxia, tendo a Organização Mundial de Saúde, em 2009, introduzido uma categoria, referente a certas áreas a nível global, em que a política de profilaxia recomendada se limita às medidas de protecção pessoal. Para áreas como a América

Central e do Sul, assim como algumas partes do sudeste asiático, aconselhar viajantes é de facto um desafio, já que, apesar de haver casos de malária importada com origem nestes países, o risco é baixo. Um estudo europeu sugere que o risco de efeitos adversos é significativamente maior que o risco de contrair a própria doença nas regiões mais turísticas destas áreas.^{5,31}

Em Portugal, não existem directrizes para a recomendação da quimioprofilaxia da malária, como acontece noutros países, como o Reino Unido e a Itália, por exemplo. Apesar de existirem noutros países, não reúnem consenso, tendo o médico, em conjunto com o viajante, a responsabilidade da decisão sobre os fármacos a prescrever.

Numa revisão das directrizes de vários países não-endémicos de língua oficial inglesa, não havendo sobreposição total de todas as recomendações e havendo até alguma discrepância em relação aos fármacos recomendáveis a crianças e grávidas, há uma informação comum: a atovaquona-proguanil (nomeadamente em áreas com resistência comprovada à cloroquina) é um fármaco muito eficaz e o que reúne as melhores condições de segurança e tolerabilidade, pelo que deve ser aconselhado, principalmente, a viajantes menos experientes, dado que há baixa probabilidade de eventos adversos graves (que levem ao abandono da profilaxia) e exige apenas uma toma diária. A decisão, contudo, depende dos intervenientes directos, como supracitei, e deve ter em conta aspectos como a comodidade ou o custo-efectividade.^{11,21,32}

Quando houver dúvidas, devem ser usados fármacos eficazes contra *P.falciparum* (atovaquona-proguanil, doxiciclina, primaquina ou mefloquina). A quimioprofilaxia nunca é totalmente confiável, portanto, a malária deve ser sempre tida em conta no diagnóstico diferencial de febre em doentes que tenham viajado para zonas endémicas, independentemente de terem cumprido as recomendações.^{3,4}

Grupos de risco

As grávidas e as crianças constituem grupos “especiais” que necessitam de atenção particular aquando da recomendação profilática, nas quais nem todos os fármacos supracitados podem ser aconselhados. Mulheres a amamentar devem saber que a quantidade de fármaco presente no leite não é suficiente para proteger o bebé contra a doença, do mesmo modo que, à partida, não será prejudicial a este, mesmo que não seja recomendado para crianças mais pequenas (com excepção da primaquina, que exige que o bebé seja testado para G6PD).^{5,11}

Grávidas

As mulheres grávidas que planeiem viajar para zonas endémicas devem estar conscientes dos potenciais riscos, sendo que todas devem recorrer a um serviço de obstetrícia antes da viagem.⁴

Há algum tempo atrás, quimioprofilaxia era recomendada em grávidas que viajavam para países endémicos, mas em algumas áreas desenvolveram-se resistências aos fármacos utilizados para esse efeito (cloroquina, proguanil).^{3,4}

A mefloquina é o único antimalárico aconselhado para mulheres grávidas que viajam para áreas em que existe resistência a fármacos, dado que, de um modo geral, é considerado seguro no segundo e terceiro trimestre de gravidez e, embora sejam limitados, os dados referentes ao primeiro trimestre são tranquilizadores.⁴

A segurança de outros agentes profiláticos na gravidez não foi ainda estabelecida.^{3,4}

Crianças

Tem sido demonstrado que a profilaxia antimalárica reduz a mortalidade em crianças dos 3 meses aos 4 anos de idade, em áreas endémicas de malária. Contudo, essa não é uma opção logisticamente viável. A alternativa é o tratamento preventivo intermitente, que se apresenta mais simples de ser realizado em crianças de pouca idade. As crianças nascidas de mães não imunes em áreas endémicas (geralmente expatriados que se mudam para áreas endémicas de malária) devem receber profilaxia desde o nascimento.^{3,4}

Viajantes de longa duração

Outra população delicada são os viajantes de longa duração (consideram-se nesta categoria os que viajam por mais de seis meses), ou os expatriados que habitam áreas endémicas por vários anos. Nestes casos, levantam-se as seguintes questões:^{5,11}

- *Quais os fármacos seguros para utilização prolongada?*

A mefloquina e a cloroquina (que actualmente não é eficaz em grande parte das áreas endémicas) são os únicos fármacos que têm registos em grande quantidade da sua utilização contínua por longos períodos de tempo. A cloroquina, quando utilizada por mais de cinco anos, exige um *check-up* de alterações retinianas precoces. Atovaquona-Proguanil aparenta ser recomendável nestes casos, mas nunca foi avaliada durante períodos muito largos (foi, no máximo, aferida durante 34 semanas).^{5,17,23}

A segurança da doxiciclina foi demonstrada em outros âmbitos, como a sua toma prolongada para o tratamento do acne, mas também para a prevenção da malária.

Apesar de se ter revelado segura, a exigência de uma toma diária e os efeitos adversos a si associados faz deste fármaco uma opção pouco confortável para a profilaxia prolongada.^{5,33}

A segurança da primaquina a longo prazo foi testada na Indonésia, num estudo com um grupo a tomar o fármaco e um grupo a tomar placebo. Ao fim de 50 semanas, o hemograma e leucograma dos participantes do grupo a tomar primaquina não apresentava alterações significativas, embora tenha sido verificada metahemoglobinemia (média de 5 a 8%), que normalizou ao fim de sete dias de interrupção da toma. Em pacientes sem défice de G6PD, a primaquina revelou-se segura e eficaz na prevenção da malária.³⁴

- Qual a melhor abordagem? Quimioprofilaxia contínua ou tomar apenas medidas de protecção pessoal e buscar tratamento médico em caso de suspeita (doença febril)?

Expatriados que vivem por longos períodos de tempo em zonas endémicas, tipicamente, não recorrem à quimioprofilaxia da malária, apostando antes na detecção precoce dos sintomas e na rápida procura de tratamento médico, quando necessário. No entanto, mesmo nestes casos, independentemente da facilidade de acesso a cuidados de saúde, a quimioprofilaxia deve ser tida em conta, pelo menos nos primeiros meses de estadia.⁵

Viajantes de longa duração que estejam a viajar por áreas endémicas, principalmente se forem de uma área endémica para outra, incluindo passagem por áreas remotas, devem ser aconselhados a manter a quimioprofilaxia durante toda a viagem, especialmente quando esta inclui a África subsariana.^{5,35}

Profilaxia da malária *vivax*

P.vivax tem um ciclo de vida mais complexo que *P.falciparum*, porque na infecção por esse agente há formação de hipnozoítos a nível hepático, o que pode resultar em recaídas clínicas até vários meses após a primoinfecção. Posto isto, a profilaxia completa só é conseguida se tanto a primoinfecção como as recaídas, tardiamente, forem prevenidas.^{4,5,20}

Profiláticos de fase eritrocitária são os mais comumente usados. A cloroquina foi o primeiro fármaco deste tipo a ser utilizado em larga escala. Enquanto que estirpes *falciparum* resistentes à cloroquina apareceram pouco tempo após a sua introdução (na década de 50 do século XX), estirpes *vivax* cloroquino-resistentes apareceram apenas passados cerca de 30 anos, sendo actualmente um problema relevante no leste da Indonésia. Foram registados casos pontuais destas estirpes noutras áreas, como o sudeste asiático ou a América do Sul, mas em muito menor escala.⁵

A mefloquina e a doxiciclina demonstraram também eficácia na malária *vivax*. Na década de 90 do século XX foram conduzidos ensaios com ambos estes fármacos na Papua Nova Guiné, onde a malária *vivax* é muito prevalente e resistente à cloroquina. Ambos demonstraram eficácias de protecção próximas de 100%. Dado que estes medicamentos não têm actividade contra a fase hepática, eles previnem apenas a primoinfecção e não as recaídas. Aliás, tem-se tornado evidente que, no caso da malária *vivax*, a profilaxia recomendada apenas adia o primeiro “ataque clínico” da malária para alguns meses após a partida da área endémica, o que ilustra a insuficiência de recursos na prevenção total da doença com origem nesta espécie.^{5,36}

A recomendação de cloroquina para a prevenção de malária *vivax* é, hoje em dia, baseada no padrão de distribuição das estirpes resistentes, mas ainda assim, o facto de a

cloroquina não ser capaz de prevenir a formação de hipnozoítos e, logo, a infecção tardia, é ignorado.⁵

Assim, o papel dos fármacos de fase eritrocitária na prevenção completa da malária *vivax* é muito limitado (pode ter algum valor em áreas onde a taxa de recidiva é muito baixa).^{5,36}

De modo a ultrapassar este problema, existem duas opções:

- Acrescentar um esquema de “profilaxia terminal”, que consiste na toma diária de primaquina durante 14 dias após a partida da área endémica em doses profiláticas (30mg/dia), de modo a eliminar hipnozoítos e, assim, prevenir recaídas. Ainda não está bem esclarecido se este esquema deve ser utilizado universalmente ou apenas em populações de alto risco, como viajantes expostos por longos períodos de tempo em zonas de alta endemicidade.

- Usar profilaxia de fase hepática (esquema mais cómodo para o viajante), que previne tanto a primoinfecção como a recaída por *P.vivax* e ainda é eficaz contra *P.falciparum*. O único fármaco que se sabe ter esta actividade profilática é também a primaquina, dado que a atovaquona-proguanil, apesar de ter actividade na fase hepática do ciclo de *P.falciparum*, não previne a infecção tardia por *P.vivax*, como mostram estudos recentes (em israelitas que viajaram para a Etiópia) em que, apesar de, ao fim de um mês, a atovaquona-proguanil ter demonstrado uma eficácia de 100% na prevenção da malária *vivax*, a taxa de recaídas ascendeu a 56% após um ano de seguimento. Por outro lado, estudos sobre a primaquina demonstram a sua eficácia na prevenção tanto da primoinfecção como da infecção tardia por *P.vivax*. Isto, aliado à sua eficácia demonstrada contra malária *falciparum* também, faz com que a primaquina possa ser usada como profilático único para todas as espécies.^{5,36}

Em suma, em viajantes para áreas endémicas de *P.vivax*:

- Para viagens curtas, uma dose diária de primaquina (30mg/dia) parece ser a opção mais conveniente;
- Para viagens longas, uma dose semanal de cloroquina ou mefloquina (dependendo das resistências e possíveis contra-indicações) seguida de um esquema de “profilaxia terminal” com primaquina é a hipótese mais aceite.⁵

CONCLUSÃO

Para prevenir a infecção malárica, os viajantes que visitam áreas endémicas devem adoptar medidas de protecção pessoal para prevenir a doença, como o uso de repelentes para insectos, redes mosquiteiras durante o sono ou outras utilidades que visem impedir a picada pelo mosquito *Anopheles*.

Para além disto, é recomendado o recurso a quimioprofilaxia. Em zonas em que não tenham sido registadas resistências impeditivas à cloroquina, esta constitui ainda um fármaco eficaz. Quando o viajante se desloca para áreas em que estejam presentes estirpes de *P.falciparum* cloroquino-resistentes, deverá preferir-se um outro fármaco, como atovaquona-proguanil, doxiciclina ou mefloquina. A atovaquona-proguanil parece ser o fármaco com mais “prós”, apesar do seu custo elevado.

Para viajantes que visitam áreas em que *P.vivax* está presente, a primaquina surge como a única alternativa que, em teoria, oferece protecção completa. A primaquina não é comercializada em Portugal.

Os viajantes devem iniciar a quimioprofilaxia dois dias a duas semanas antes da partida para a área endémica, de maneira a que quaisquer reacções adversas possam ser

detectadas e para que estejam presentes concentrações de fármaco no sangue quando necessário. Deve ser continuada até quatro semanas após a partida da área endémica (com excepção da combinação atovaquona-proguanil, que se suspende sete dias após o regresso).

A tafenoquina é um fármaco que está ainda em fase de investigação, sobre o qual residem algumas esperanças, nomeadamente na prevenção da malária por *P.vivax*.

Uma vacina eficaz contra a malária é ainda uma realidade longínqua, mais ainda para ser usada num viajante proveniente de um país não-endémico que visita uma área endémica.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. *World Malaria Report 2015.*; 2015. doi:ISBN 978 92 4 1564403.
2. Cunha S Da, Sá R, Coelho F, Pombo V. DOENÇAS INFECCIOSAS - O desafio da Clínica. 2008:273-280.
3. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Makuolo OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet*. 2013;383:723-735. doi:10.1016/S0140-6736(13)60024-0.
4. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition*. Vol XXXIII. ; 2015:1368-1384. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
5. Schwartz E. Prophylaxis of malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1). doi:10.4084/MJHID.2012.045.
6. Direcção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2002-2006. 2007;I:17.
7. Veronesi R. Doenças infecciosas e parasitárias. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991;33(4):286-286. doi:10.1590/S0036-46651991000400018.
8. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: Microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(SUPPL. 6):119-127. doi:10.3126/ajms.v1i2.2965.
9. Baird JK, Purnomo, Jones TR. Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy of QBC capillary tubes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86(1):3-5. doi:10.1016/0035-9203(92)90412-6.

10. Nadjm B, Behrens RH. Malaria: An Update for Physicians. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(2):243-259. doi:10.1016/j.idc.2012.03.010.
11. Calleri G, Castelli F, Hamad I El, Gobbi F, Matteelli A, Napoletano G, *et al.* New Italian guidelines for malaria prophylaxis in travellers to endemic areas. *Infection.* 2014; 42:239-250. doi:10.1007/s15010-013-0563-3.
12. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Arellano JLP, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2015;33(6):e1-e13. doi:10.1016/j.eimc.2013.12.014.
13. Voumard R, Berthod D, Rambaud-Althaus C, Acremont VD, Genton B. Recommendations for malaria prevention in moderate to low risk areas: travellers ' choice and risk perception. *Malaria Journal.* 2015:1-7. doi:10.1186/s12936-015-0654-y.
14. Stanczyk NM, Behrens RH, Chen-Hussey V, Stewart S a, Logan JG. Mosquito repellents for travellers. *BMJ.* 2015;350(February):h99. doi:10.1136/bmj.h99.
15. McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R, *et al.* Safety of the insect repellent N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(4):285-289.
16. Soto J, Medina F, Dember N, Berman J. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):599-602. doi:10.1093/clinids/21.3.599.

17. Caetano CMS, Vaz DCS, Correia CEED. *Malária : a febre dos trópicos*. Coimbra : Faculdade de Medicina. Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, DL 2003. PT 195765/03
18. Agnandji ST, Lell B, Fernandes JF, Abossolo BP, Methogo BGNO, Kabwende AL, *et al*. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2284-2295. doi:10.1056/NEJMoa1208394.
19. Jindal H, Bhatt B, Malik JS, Shashikantha SK, Mehta B. Malaria vaccine: A step toward elimination. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(6):1752-1754. doi:10.4161/hv.28482.
20. Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. Delayed onset of malaria--implications for chemoprophylaxis in travelers. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1510-1516. doi:10.1056/NEJMoa021592.
21. Chiodini P, Field V, Whitty C, Lalloo D. Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2014 About Public Health England. *London, Public Heal Engl*. 2014.
22. Roggelin L, Cramer JP. Malaria prevention in the pregnant traveller: A review. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12(3):229-236. doi:10.1016/j.tmaid.2014.04.007.
23. Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet*. 1993;341(8849):848-851. doi:10.1016/0140-6736(93)93058-9.
24. Van Genderen PJJ, Koene HRA, Spong K, Overbosch D. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: Results from a randomized, double-blind study. *J Travel Med*. 2007;14(2):92-95.

doi:10.1111/j.1708-8305.2007.00116.x.

25. Schwartz E, Potasman I, Rotenberg M, Almog S, Sadetzki S. Serious adverse events of mefloquine in relation to blood level and gender. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(3):189-192.
26. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol.* 1997;89(4):524-528. doi:10.1016/S0029-7844(97)00005-7.
27. Ling J, Baird JK, Fryauff DJ, Sismadi P, Bangs MJ, Lacy M, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of atovaquone/proguanil for the prevention of Plasmodium falciparum or Plasmodium vivax malaria among migrants to Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis.* 2002;35(7):825-833. doi:CID020421 [pii]\r10.1086/342578.
28. Berman JD, Nielsen R, Chulay JD, Dowler M, Kain KC, Kester KE, *et al.* Causal prophylactic efficacy of atovaquone-proguanil (Malarone) in a human challenge model. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(4):429-432. doi:10.1016/S0035-9203(01)90206-8.
29. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, *et al.* Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ.* 2003;327(7423):1078. doi:10.1136/bmj.327.7423.1078.
30. Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, Koech D, Hoffman SL. Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil. *J Infect Dis.* 1995;171(6):1569-1575. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.

31. Behrens RH, Carroll B, Beran J, Bouchaud O, Hellgren U, Hatz C, *et al.* The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: is there still an indication for chemoprophylaxis? *Malar J.* 2007;6:114. doi:10.1186/1475-2875-6-114.
32. Kliner M, Poole K, Sinclair D, Garner P. Preventing malaria in international travellers: an evaluation of published English-language guidelines. *BMC Public Health.* 2014;14:1129. doi:10.1186/1471-2458-14-1129.
33. Shanks GD, Roessler P, Edstein MD, Rieckmann KH. Doxycycline for malaria prophylaxis in Australian soldiers deployed to United Nations missions in Somalia and Cambodia. *Mil Med.* 1995;160(9):443-445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7478027>.
34. Fryauff D, Baird K, Basri H, Sumawinata I, Purnomo, Richie T, *et al.* Randomised placebo-controlled trial of primaquine for prophylaxis of falciparum and vivax malaria. *Lancet.* 1995;346(8984):1190-1193. doi:10.1016/S0140-6736(95)92898-7.
35. Pavli A, Smeti P, Spilioti A, Silvestros C, Katerelos P, Maltezou HC. ScienceDirect Vaccinations and malaria prophylaxis for long-term travellers travelling from Greece: A prospective, questionnaire-based analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2014;(May):1-7. doi:10.1016/j.tmaid.2014.05.003.
36. Baird JK, Schwartz E, Hoffman SL. Prevention and treatment of vivax malaria. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9(1):39-46. doi:10.1007/s11908-007-0021-4.
37. Nasveld P, Kitchener S. Treatment of acute vivax malaria with tafenoquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005;99(1):2-5. doi:10.1016/j.trstmh.2004.01.013.

38. Lell B, Faucher JF, Missinou MA, Borrmann S, Dangelmaier O, Horton J, *et al.* Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study. *Lancet.* 2000;355(9220):2041-2045. doi:10.1016/S0140-6736(00)02352-7.
39. Crockett M, Kain KC. Tafenoquine: a promising new antimalarial agent. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:705-715. doi:10.1517/13543784.16.5.705.
40. Kitchener S, Nasveld P, Edstein MD. Short report: Tafenoquine for the treatment of recurrent Plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(3):494-496.
41. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. In: *Harrison Principios de Medicina Interna.* Vol 18. ; 2012:1688-1705. doi:10.4321/S0212-71992005000300002.
42. Dalrymple U, Mappin B, Gething PW. Malaria mapping: understanding the global endemicity of falciparum and vivax malaria. *BMC Med.* 2015:1-8. doi:10.1186/s12916-015-0372-x.