

## Resumo

A malária é uma das doenças infecciosas com maior impacto ao nível da Saúde Pública nos países em vias de desenvolvimento. No entanto, os fenómenos de globalização, as alterações climáticas e a maior mobilidade das populações poderão conduzir a uma maior disseminação da doença, com o aparecimento de casos de malária em zonas actualmente consideradas não endémicas. Considerando esse risco, a terapêutica da malária deverá constituir motivo de constante actualização por parte de Infecciólogistas e Médicos de Família em todo o Mundo. À semelhança do que vem acontecendo com outras patologias, a emergência de resistências aos fármacos mais utilizados é, hoje em dia, uma das grandes preocupações dos clínicos nas áreas endémicas. As associações de fármacos são, actualmente, o *gold standard* da terapêutica, com a Organização Mundial de Saúde a recomendar, como tratamento de primeira linha, as combinações baseadas em derivados da artemisinina. Todavia, em Portugal, estes fármacos ainda não estão muito difundidos, utilizando-se outras combinações. Na malária grave, o objectivo é tratar o doente o mais rapidamente possível, utilizando-se um fármaco (quinino ou um derivado da artemisinina) por via parentérica, complementado com medidas de suporte e associando-lhe antibioterapia oral após o tratamento parentérico. Por outro lado, em áreas endémicas, as crianças representam uma percentagem significativa dos doentes com malária e um grupo etário onde a mortalidade é exageradamente elevada. Em Pediatria, os fármacos utilizados são semelhantes aos dos adultos (com excepção das tetraciclina), mas as doses devem ser precisas e adaptadas ao peso ou, mais correctamente, à superfície corporal. A malária na gravidez também representa um desafio, já que existe a preocupação de poupar o embrião/feto a eventuais toxicidades farmacológicas; contudo, tanto os derivados da artemisinina (excepto no primeiro trimestre) como o quinino podem ser usados no tratamento da malária na grávida. Em relação à co-infecção malária-VIH, sabe-se que estes dois agentes interagem em prejuízo do doente.

Apesar disto, o tratamento da malária nestes doentes não difere do da população em geral. Finalmente, e com particular ênfase nestes casos particulares, existem muitas linhas de investigação. Esta observação assume particular importância nesta infecção, já que, para além do desconhecimento relativo a vários pormenores da patogenia da doença, é essencial manter sempre um arsenal terapêutico amplo de modo a que, na eventualidade de os tratamentos mais recentes falharem, estarem disponíveis, de imediato, fármacos comprovadamente seguros, adequados e, fundamentalmente, eficazes.

### **Palavras-chave**

Malária, tratamento, combinações, resistências, crianças, VIH, gravidez, complicações, investigação.

### **Introdução**

A malária, actualmente, é uma das doenças que, a par da tuberculose e de algumas infecções sexualmente transmitidas (ISTs), maior impacto têm na Economia e Saúde Pública dos países em vias de desenvolvimento. Segundo o último relatório da OMS, ocorreram, em 2008, cerca de 243 milhões de casos documentados e perto de 863 mortes causadas por esta infecção (91% em África e 85% em crianças com menos de 5 anos), sendo que cerca de metade da população mundial está em risco de contrair malária. Estes números preocupantes deveriam impor nas consciências de todos aqueles com responsabilidades governativas e qualificações na área da Saúde a urgência de implementação de medidas orientadas no sentido de minimizar este flagelo. No entanto, a magnitude do problema é, efectivamente, muito superior. Na realidade, factores como as mudanças climáticas, o fenómeno da globalização e uma maior facilidade de deslocação de pessoas e bens dos seus locais de origem para zonas

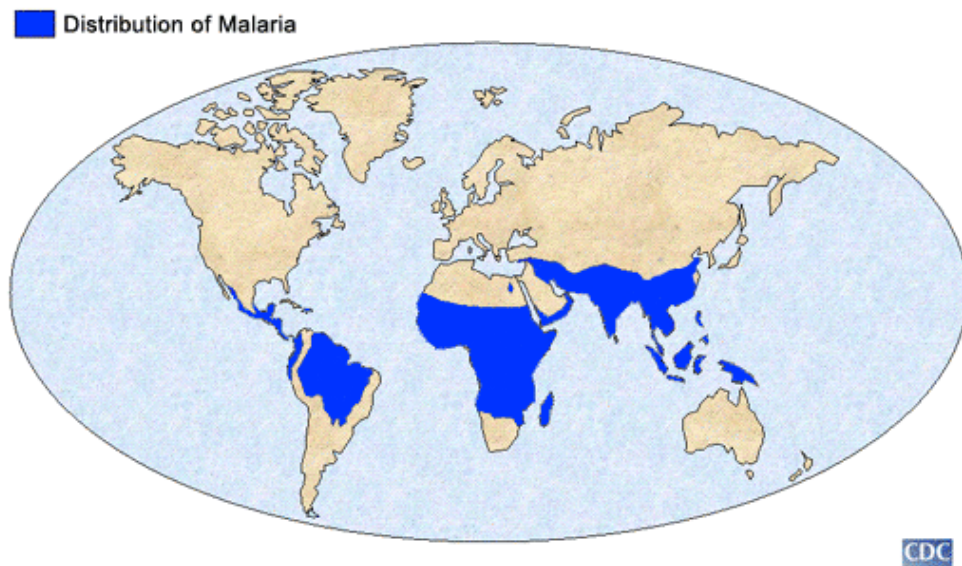
geograficamente distantes fazem prever o aparecimento de casos de malária autóctone em regiões até hoje consideradas indemnes. Estes dados são particularmente importantes para Portugal, tanto pela nossa relação privilegiada com muitos países onde a malária é endémica (Guiné-Bissau, Angola, Moçambique e Brasil, por exemplo) como pelo facto de recebermos emigrantes de inúmeros pontos do globo e de os próprios portugueses terem uma tendência crescente para viajar, por motivos de lazer, trabalho ou voluntariado, para muitas zonas onde a malária existe. Assim, é fundamental estar actualizado em vários aspectos da doença, com particular ênfase para o arsenal terapêutico ao dispor dos médicos, e ter conhecimento e capacidade para iniciar, de uma forma célere, o tratamento mais adequado em pacientes suspeitos de estarem infectados com malária.

## **Objectivos**

Os objectivos deste trabalho final de Mestrado são: tentar contribuir para a luta contra uma doença que afecta tantos indivíduos a nível mundial; sumariar as possibilidades terapêuticas que existem para o tratamento da malária, abordando as principais dificuldades que existem para a adequada intervenção no seu tratamento, incluindo as resistências aos anti-maláricos; comparar os esquemas terapêuticos sugeridos por algumas organizações internacionais e avaliar se são exequíveis em Portugal. Para além disso, serão referidos alguns aspectos sobre os quais existem, ainda, poucos dados e que, por este motivo, merecem investigação mais alargada e/ou a abertura de novas possibilidades de investigação. Serão explorados o tratamento de casos particulares, como a malária grave e a malária em populações especiais (crianças, grávidas e infectados por VIH). Tudo isto na perspectiva de que este trabalho seja um contributo útil para a procura de esquemas terapêuticos mais adequados para cada doente em particular e que possa servir como informação acerca dos novos tratamentos em estudo ou desenvolvimento.

## Terapêutica da malária não complicada

O tratamento da malária não complicada tem sofrido, ao longo dos tempos, inúmeras alterações, motivadas tanto pelo surgimento de novos fármacos que se acreditava serem mais eficazes e seguros que os seus predecessores como pelo facto de os parasitas terem desenvolvido, progressivamente, resistências aos medicamentos mais utilizados. A maior parte dos casos de malária a nível mundial é provocada pela infecção por *Plasmodium falciparum*, mas existem outras espécies deste parasita que são patogénicas para o Homem, tais como o *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e, ocasionalmente, *Plasmodium knowlesi* (mais frequente em primatas não humanos). O *Plasmodium falciparum* é, também, o principal agente etiológico da malária grave, daí que, por ambos os motivos, a terapêutica e os avanços que nela têm sido conseguidos tenham surgido como resultado da tentativa de combater esta espécie de parasita. A distribuição da malária a nível mundial é apresentada na imagem abaixo.



(fonte: website do *Center for Disease Control*, consultado no dia 23 de Janeiro de 2010)

Como se pode observar, este parasita está presente, fundamentalmente, em países em vias de desenvolvimento, com particular ênfase no continente africano. Será simples compreender, por isso, que o tratamento da malária deverá ser acessível tanto em termos económicos como de distribuição efectiva às populações em maior risco, visto que, nestas

zonas, essas mesmas populações têm, habitualmente, dificuldades de acesso em tempo útil a cuidados de Saúde adequados para o tratamento desta patologia.

O primeiro fármaco a ser utilizado como anti-malárico foi o quinino, alcalóide derivado da árvore *Cinchona*. Este fármaco foi isolado pela primeira vez no século XIX e actua de forma ainda não totalmente esclarecida, supondo-se que iniba a desintoxicação do heme no vacúolo alimentar do parasita. Intervém, sobretudo, nos trofozoítos das várias espécies de *Plasmodium*, mas também tem actividade a nível das formas sexuadas do *Plasmodium vivax*, *ovale* e *malariae* (mas não ao nível dos gametócitos maduros do *Plasmodium falciparum* nem dos estádios pré-eritrocíticos de qualquer uma das espécies do parasita). Já no século XX, na Alemanha, foi sintetizada a cloroquina, que actua por interferência com a desintoxicação do heme a nível do vacúolo alimentar do parasita. Inicialmente, esta substância foi colocada de parte, por ter sido considerada demasiado tóxica. Com o decorrer do tempo, graças aos relatos de resistência ao quinino, a cloroquina tornou-se o fármaco de primeira linha para o tratamento da malária durante cerca de 50 anos; todavia, actualmente, o *Plasmodium falciparum* tornou-se resistente a este fármaco em quase todo o Mundo. Por outro lado, as restantes espécies do *Plasmodium* continuam a ser-lhe relativamente sensíveis, apesar de existirem relatos de resistência do *Plasmodium vivax* em vários pontos do planeta (Sharrock *et al*, 2008; Teka *et al*, 2008). Seguidamente, durante a Segunda Guerra Mundial (1944), foi desenvolvido o proguanil, cuja actividade se deve à sua metabolização, através do citocromo P450 (CYP2C19), em cicloguanil. Este fármaco impede a síntese do folato por inibição da dihidrofolato redutase e é utilizado em combinação com a atovaquona, primeiramente utilizada no tratamento da infecção por *Pneumocystis jirovecii* e cuja acção decorre da interferência com a cadeia de transmissão de electrões. A amodiaquina e a primaquina foram desenvolvidas nas décadas de 40 e 50, respectivamente. A amodiaquina tem um modo de acção semelhante à da cloroquina, existindo resistência cruzada entre os dois

fármacos; por isso, não é apropriada para o tratamento de indivíduos doentes não imunes em países ocidentais. A primaquina não tem um mecanismo de acção definido, mas tem uma propriedade de valor inestimável no tratamento da malária causada por espécies que, no seu ciclo de vida, assumem a forma de hipnozoítos (*Plasmodium vivax* e *ovale*): a sua actividade contra as formas intra-hepáticas de todos os parasitas. Todavia, a sua utilização implica o rastreio prévio de deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase, já que, nos indivíduos portadores desta alteração, há o risco de ocorrência de hemólise grave aquando da administração de primaquina. Também na década de 50, foi sintetizada a pirimetamina, que inibe a dihidrofolato redutase; este fármaco é associado à sulfadoxina, sulfonamida de eliminação lenta com acção de inibição competitiva da dihidropteroato sintase do parasita. A mefloquina foi desenvolvida nos anos 70, nos Estados Unidos da América, e é aparentada com a cloroquina. Os derivados da artemisinina são os fármacos de introdução mais recente no arsenal terapêutico contra a malária, apesar de a planta de onde é extraída o seu princípio activo (artemisinina) – a *Artemisia annua* ou *qinghao* – ter propriedades antipiréticas reconhecidas há mais de 2000 anos. Estes fármacos foram produzidos pela primeira vez na China e são, à data, os medicamentos mais eficazes no tratamento da malária, eliminando rapidamente os parasitas da corrente sanguínea do indivíduo afectado e tendo acção sobre os gametócitos. Actuam por inibição de uma adenosina trifosfatase dependente de cálcio fundamental para os parasitas e têm actividade sobre todas as espécies de *Plasmodium* que afectam o Homem. Finalmente, existem outros fármacos utilizados no tratamento da malária, tais como a lumefantrina (actua sobre todos as espécies de *Plasmodium* e tem como principal vantagem o facto de não existir em monoterapia e de nunca ter sido usada isoladamente para o tratamento da malária; é usada em combinação com um derivado da artemisinina – o artemether), a combinação clorproguanil-dapsona, a halofantrina e alguns antibióticos, como a tetraciclina, a doxiciclina e a clindamicina.

As resistências do parasita aos fármacos anti-maláricos constituem uma informação fundamental para qualquer clínico que se defronte com a necessidade de tratar uma situação de malária. O padrão de resistências varia consoante o local e o tempo, sendo que, actualmente, há relatos de resistências para todos os fármacos disponíveis, incluindo os derivados da artemisinina (na fronteira entre o Camboja e a Tailândia) (Noedl *et al*, 2008). Ao longo dos anos, inúmeras investigações têm procurado perceber por que mecanismos os parasitas conseguem desenvolver resistências, sabendo-se, à partida, que a sua taxa de reprodução e a exposição prolongada a um determinado fármaco (como, por exemplo, o uso do mesmo fármaco durante vários anos na mesma região) terão um papel importante no seu aparecimento. A conclusão mais unânime é que as resistências surgem como consequência de alterações genéticas, das quais se pode relevar a amplificação dos genes *pfmdr* (que confere ao parasita resistência à amodiaquina, mefloquina e halofantrina) e *pfctr*, que, por sua vez, podem interagir, em combinação com outros factores ainda não totalmente esclarecidos, para conferir resistência à cloroquina e para alterar ainda mais a susceptibilidade aos fármacos; as mutações pontuais no gene do citocromo *b*, que altera a susceptibilidade à atovaquona; as mutações no gene *dhfr*, que conferem resistência à pirimetamina e as mutações *de novo* no genoma parasitário. As taxas de mutação são baixas e diferem entre o que acontece *in vitro* e *in vivo*, sendo mais frequentes em parasitas *in vitro*. Esta situação pode ser explicada pela resposta imunitária do hospedeiro, cujo efeito é reduzir o aparecimento de parasitas resistentes. Os estudos com parasitas *in vitro* também demonstraram que os resistentes a um determinado fármaco têm maior probabilidade de desenvolverem resistências a outros fármacos (Rathod *et al*, 1997). Existem, ainda, mecanismos de sobrevivência dos parasitas resistentes que não são conhecidos. A suspeita recai em factores como a especificidade de estágio, a velocidade de acção dos fármacos utilizados, a quantidade de parasitas que, a um dado momento, estão expostos ao fármaco utilizado e a taxa de transmissibilidade. O conceito

de hiperparasit mia, que deverá ser entendido, apesar de ainda não existirem dados suficientes que a apoiem, como uma parasitémia superior a 5% em áreas de baixa transmissão e maior ou igual a 10% em áreas de transmissão moderada e alta (OMS, 2006), também   um problema que se relaciona com o aparecimento de resistências. Para além de um número elevado de parasitas estar relacionado com maior probabilidade de desenvolvimento de insuficiências orgânicas e, conseqüentemente, pior prognóstico, esta situa o potencia o aparecimento de muta es *de novo* durante os ciclos de replica o dos parasitas. O conhecimento de todos estes aspectos permite definir estratégias que integrem o recurso a fármacos com actividade ao nível da redu o da transmissibilidade do parasita, que sejam eficazes na sua rápida elimina o do organismo e que actuem o mais precocemente possível no ciclo de vida do agente infectante.

Pela dificuldade terapêutica que uma infec o por parasitas resistentes significa, cada vez mais se tenta minimizar o aparecimento de novas resistências. Há fármacos que, actualmente, são praticamente inúteis quando utilizados contra o *Plasmodium falciparum*, como, por exemplo, a cloroquina, que, durante muitos anos, representou a primeira linha de tratamento contra a malária. O quinino, curiosamente, continua a manter muita da sua eficácia (com a excep o do Sudeste Asiático), provavelmente pela descontinua o do seu uso logo após o surgimento da cloroquina. Actualmente, a ideia mais difundida   que o combate às resistências e a eficácia do tratamento dependem da associa o de fármacos (introduz-se, aqui, a ideia de que a monoterapia   um factor muito importante no desenvolvimento de resistências, daí que novos fármacos, como os derivados da artemisinina, nunca devam ser prescritos isoladamente), fazendo-se o paralelismo com o tratamento de algumas infec es bacterianas. A associa o de fármacos permite maior eficácia terapêutica com menores doses e, conseqüentemente, menos efeitos adversos. A combina o ideal deve seguir os seguintes parâmetros: ser segura, estável, bem tolerada, eficaz, barata, aplicável por via oral, rectal ou



parentérica, existir em dose única, ser eficaz contra todos os estádios do parasita e não ser susceptível a resistências. Por outro lado, todas as associações devem ser bem ponderadas, visto que existe a possibilidade de adicionarem ou de se gerarem novos e imprevisíveis efeitos secundários. As combinações propostas para tratamento são várias, mas as que parecem ser mais adequadas são as seguintes:

- **Sulfadoxina-pirimetamina:** foi a combinação mais utilizada entre 1960 e 1980. Devido ao aparecimento de resistências, deixou de ser usada fora de África (com excepção de algumas zonas da América do Sul, Médio Oriente e Sul da Ásia, onde ainda há susceptibilidade a esta combinação). Existem relatos (poucos) de reacções adversas graves, como síndrome de Stevens-Johnson e de Lyell, principalmente em infectados VIH, assim como complicações raras, tais como granulocitose e hepatotoxicidade. Apesar disto tudo, esta combinação continua a ser utilizada, porque pode ser administrada em dose única e porque é barata.
- **Atovaquona-proguanil:** é segura e bem tolerada tanto por crianças como por adultos, sendo altamente eficaz quando usada num regime de 3 dias; no entanto, é uma combinação bastante cara.
- **Clorproguanil-dapsona:** esta combinação é eficaz e bem tolerada. Existem preocupações relativas à sua segurança, pelo facto de poder causar reacções hematológicas graves, já que a dapsona pode provocar metahemoglobinémia e hemólise em pessoas com deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase. Também há a preocupação relativa ao aparecimento de resistência cruzada entre esta combinação e a sulfadoxina-pirimetamina.
- **Quinino-tetraciclina/doxiciclina:** a associação do quinino com a tetraciclina ou a doxiciclina tem a vantagem de se adicionar ao primeiro um fármaco antibiótico que mantém actividade sobre parasitas multi-resistentes. Contudo, nos últimos 10

anos, têm surgido casos de resistências em zonas onde esta combinação é usada regularmente. Existem dois grandes problemas relativos a esta combinação: o aparecimento de “cinchonismo” (provocado pelo quinino) – síndrome caracterizado por uma qualquer combinação de náuseas, cefaleias, acúfenos, alterações da audição e da visão, disforia e, em casos mais graves, vômitos, dor abdominal, diarreia e vertigens (Taylor *et al*, 2004) – e a impossibilidade de ser utilizada em grávidas e em crianças.

- **Quinino-clindamicina:** esta associação tem vantagens relativamente à anterior, uma vez que pode ser usada em crianças e grávidas. É eficaz, bem tolerada e segura; todavia, pode ser responsável por “cinchonismo”.
- **Combinações baseadas em derivados das artemisininas (ACTs):** artesunato-amodiaquina; artesunato-mefloquina; artemether-lumefantrina e artesunato-sulfadoxina-pirimetamina. Estas combinações, por serem, actualmente, o tratamento de primeira linha recomendado pela OMS, serão abordadas com mais pormenor no parágrafo seguinte.

Há, ainda, uma combinação que merece atenção, pelo facto de, em estudos africanos, ter demonstrado eficácia sobreponível à da sulfadoxina-pirimetamina com igual tolerabilidade: fosmidomicina-clindamicina (Oyakhrome *et al*, 2007). Esta combinação pode ter utilidade em casos de malária multi-resistente, devendo, no entanto, ser melhor estudada (para esclarecimento do seu perfil de segurança e optimização das doses em relação à farmacocinética dos elementos da combinação, por exemplo) com o objectivo de, eventualmente, poder ser mais uma opção no tratamento da malária.

Como já foi referido, as combinações baseadas em derivados da artemisinina (ou ACTs) são, actualmente, os fármacos indicados pela OMS como primeira linha na terapêutica da malária. Os derivados da artemisinina têm algumas vantagens importantes em relação aos

anti-maláricos: diminuem rapidamente a parasitémia (reduzem a contagem de parasitas entre 100 e 10000 vezes por ciclo de replicação) e têm actividade gametocida, o que auxilia na diminuição da transmissibilidade dos parasitas. Os ACTs também são eliminados rapidamente do organismo, com semi-vidas de, aproximadamente, uma hora. Por todos estes motivos, são os fármacos que apresentam melhor taxa de cura e possibilidade de vir a reduzir as resistências. É importante reforçar, mais uma vez, a ideia de que **nunca** devem ser prescritos em monoterapia. A sua principal desvantagem é o preço, já que são muito caros para serem comprados pelas populações que deles mais beneficiariam. Na realidade, apesar de a maior parte dos países endémicos ter adoptado os ACTs como tratamento de primeira ou segunda linha, poucas pessoas que necessitam destes fármacos os recebem, não só devido ao seu custo mas também por dificuldades de acessibilidade. Outro dos problemas que assume muita importância no tratamento com derivados de artemisinina é a inexistência de controlo de qualidade na sua produção. Existem, no mercado, inúmeros fármacos de contrafacção, com doses insuficientes de substância activa e que não são fabricados segundo os padrões de qualidade internacionais. Para além disto, a posologia deve ser rigorosamente cumprida; por este motivo, procurou-se estabelecer regimes de curta duração (três dias) e produzir co-formulações de dose fixa para facilitar a adesão à terapêutica. A escolha do fármaco para a combinação deve ser criteriosa; em termos gerais, devem ter propriedades farmacocinéticas semelhantes, sendo que a sua taxa de eliminação deve ser de, pelo menos, 24 horas para que o regime posológico mais recomendado (3 dias) seja eficaz. Esta estratégia traz benefícios, mas pode colocar-se a questão de o fármaco da combinação ficar em concentrações sub-terapêuticas no organismo sem o acompanhamento do derivado da artemisinina. No entanto, o facto de estes derivados reduzirem muito rapidamente a contagem parasitária, deixarem em circulação uma quantidade residual de parasitas e impedirem, por isso, o surgimento de mutações *de novo*, associado à ideia de que os parasitas não eliminados são expostos a

concentrações relativamente elevadas do fármaco acompanhante, podem explicar a dificuldade de surgimento e, até, a diminuição de algumas resistências [o exemplo mais característico desta situação é a redução da resistência à mefloquina na fronteira Noroeste da Tailândia após combinação com o artesunato (Carrara *et al*, 2006)]. Contudo, é importante referir que estas condicionantes também favorecem a selecção de parasitas efectivamente resistentes, podendo contribuir para a disseminação de uma determinada resistência assim que ela surja. Por tudo isto, é aconselhável que exista o mínimo de resistências conhecidas ao fármaco escolhido para parceiro de combinação.

Em termos de farmacocinética dos derivados da artemisinina, é importante referir, para além do que já foi exposto (eliminação rápida do organismo), que se tratam de fármacos bem tolerados, adequadamente absorvidos por via oral e seguros (excepto no primeiro trimestre da gravidez, como será pormenorizado mais adiante), existindo relatos ocasionais de efeitos secundários relacionados com hipersensibilidade tipo I e lesões do sistema nervoso central em animais (não confirmados em humanos). Por isso, a segurança do ACT é determinada, essencialmente, pelo perfil do fármaco da combinação.

Os ACTs recomendados pela OMS são, como já foi referido anteriormente, os seguintes: artesunato-sulfadoxina-pirimetamina, artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina e artemether-lumefantrina. O artesunato-sulfadoxina-pirimetamina é uma combinação bem tolerada que tem tido boa eficácia em África. O seu alvo principal são as crianças entre 2 e 5 anos, mas são necessários mais estudos para obter uma dose adequada para esta população. Nos adultos e nas crianças, esta combinação provou ser eficaz em áreas onde o tratamento isolado com sulfadoxina-pirimetamina apresentava taxas de cura elevadas após 28 dias – 80% (Adjuik *et al*, 2004). Esta terapêutica também é usada nas restantes zonas do planeta em que ainda há sensibilidade à sulfadoxina-pirimetamina; contudo, o facto de este fármaco ser usado em monoterapia faz prever o surgimento de resistências à combinação. O

artesanato-amodiaquina também foi desenvolvido pela OMS para o tratamento da malária em crianças africanas e demonstrou ter mais eficácia do que a amodiaquina isolada (Nosten *et al*, 2007). No entanto, existem algumas reacções adversas graves relacionadas com a amodiaquina, como a agranulocitose e a insuficiência hepática severa, sendo necessários mais estudos para que possa ser usada com maior segurança. Também se demonstrou eficaz em áreas onde a taxa de cura após 28 dias com a amodiaquina isolada excede 80% (Durrani *et al*, 2005). Em alguns países africanos, esta combinação é a primeira linha para o tratamento da malária não complicada em crianças. A combinação artesunato-mefloquina é, desde há muitos anos, a combinação preferida para o tratamento da malária na Tailândia. É segura, bem tolerada e muito eficaz, tendo sido avaliada, também, na América do Sul e em África. Um aspecto muito importante acerca desta combinação é o facto de existir uma co-formulação de dose fixa disponível no mercado. Tem como desvantagens o preço muito elevado, o que a torna incomportável para a Economia africana. Os efeitos secundários prendem-se, sobretudo, com a mefloquina, que deve ser dada em doses relativamente elevadas para evitar o desenvolvimento de resistências: náuseas, vómitos (o mais frequente), disforia, tonturas e um síndrome neuro-psiquiátrico caracterizado por encefalopatia, convulsões e psicose (Taylor *et al*, 2004). A incidência deste síndrome é maior em doentes com doença psiquiátrica ou epilepsia prévia e quando a mefloquina foi usada para tratar um episódio de malária ocorrido há menos de 2 meses. A sua indicação para o tratamento de crianças também necessita de ser avaliada. Finalmente, a combinação artemether-lumefantrina também existe em co-formulação de dose fixa e é muito segura e bem tolerada, tanto em crianças como em adultos. No entanto, existem alguns relatos de perda de audição após o tratamento com esta associação (Toovey *et al*, 2004). Tem, também, uma particularidade complicada de ultrapassar em doentes com malária: a sua absorção por via oral é melhor quando a combinação é administrada com alimentos (principalmente gorduras). Estes fármacos devem ser prescritos

em regimes de seis doses (a tomar em 3 dias), sendo tão eficazes e melhor tolerados que a dihidroartemisinina-piperaquina (ACT em estudo), que, por sua vez, parece ser mais acessível em termos económicos que os restantes e mais eficaz que o artesunato-mefloquina (Hien et al, 2004).

Depois de todas estas considerações, importa concretizar, então, qual o tratamento a recomendar a um doente com malária não complicada. Em primeiro lugar, é importante relevar que os doentes devem, sempre que possível, ser internados para realizar o tratamento, para que, no caso de surgirem complicações, a intervenção possa ser imediata. A escolha dos fármacos a administrar tem de ser adequada a uma série de factores: espécie do parasita infectante, parasitémia, local onde a infecção foi contraída e respectivo padrão de resistências, gravidade do quadro clínico, se o doente tolera medicação oral e as suas características imunológicas. Este último aspecto é interessante, porquanto as pessoas que vivem em áreas endémicas, quer por mecanismos relacionados com as infecções repetidas ao longo da vida quer por alterações genéticas (como, por exemplo, o traço falciforme), serem semi-imunes à malária [a definição de semi-imunidade é a seguinte: indivíduo com, pelo menos, 15 anos que vive em zona de malária endémica e que, mesmo na infecção por *Plasmodium falciparum*, não apresenta sintomas (Ogariiri *et al*, 2001)] A escolha dos fármacos também deve obedecer aos efeitos adversos e às interacções medicamentosas conhecidos em relação aos medicamentos disponíveis. Desta forma, a OMS recomenda que o tratamento da malária seja feito da seguinte forma:

- Os ACTs são a primeira linha terapêutica, podendo ser utilizados os seguintes: artesunato-mefloquina, artesunato-amodiaquina, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina e artemether-lumefantrina;
- A terapêutica deve ser administrada durante 3 dias;

- Em zonas de multi-resistência, devem ser preferidos o artesunato-mefloquina ou o artemether-lumefantrina;
- Em África, a escolha deve recair sobre artesunato-amodiaquina, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina ou artemether-lumefantrina.

As doses destes fármacos, propostas pela OMS, são descritas nas tabelas apresentadas seguidamente. Importa referir, mais uma vez, que as doses de fármacos devem ser calculadas segundo o peso dos doentes; todavia, de uma forma simplificada, as *guidelines* da OMS utilizam uma relação entre a dose e a idade dos doentes, já que os comprimidos existentes não permitem uma dose precisa calculada com base no critério ideal.

**Tabela 1: Esquema de administração de artemether-lumefantrina (co-formulação de dose fixa: 20 mg de artemether + 120 mg de lumefantrina)**

Peso (kg) e idade (anos)	Número de comprimidos e hora da administração					
	0h	8h	24h	36h	48h	60h
5-14 Kg; <3 anos	1	1	1	1	1	1
15-24 Kg; ≥ 3 até 8 anos	2	2	2	2	2	2
25-34 Kg; ≥ 9 até 14 anos	3	3	3	3	3	3
> 34 Kg; ≥ 14 anos	4	4	4	4	4	4

Adaptado de World Health Organization, 2006.

**Tabela 2: Esquema de administração de artesunato-amodiaquina****(artesunato: 4 mg/kg; amodiaquina 10 mg/kg)**

Idade	Dose (mg); número de comprimidos					
	Artesunato (comprimidos de 50 mg)			Amodiaquina (comprimidos de 153 mg)		
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 1	Dia 2	Dia 3
5-11 meses	25; ½	25; ½	25; ½	76; ½	76; ½	76; ½
≥ 1 até 6 anos	50; 1	50; 1	50; 1	153; 1	153; 1	153; 1
≥ 7 até 13 anos	100; 2	100; 2	100; 2	306; 2	306; 2	306; 2
> 13 anos	200; 4	200; 4	200; 4	612; 4	612; 4	612; 4

Adaptado de World Health Organization, 2006.

**Tabela 3: Esquema de administração de artesunato-sulfadoxina-pirimetamina (artesunato: 4 mg/kg; sulfadoxina-pirimetamina 25/1,25 mg/kg)**

Idade	Dose (mg); número de comprimidos					
	Artesunato (comprimidos de 50 mg)			Sulfadoxina-pirimetamina (comprimidos de 500/25 mg)		
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 1	Dia 2	Dia 3
5-11 meses	25; ½	25; ½	25; ½	250/12,5; ½	-	-
≥ 1 até 6 anos	50; 1	50; 1	50; 1	500/25; 1	-	-
≥ 7 até 13 anos	100; 2	100; 2	100; 2	1000/50; 2	-	-
> 13 anos	200; 4	200; 4	200; 4	1500/75; 3	-	-

Adaptado de World Health Organization, 2006.



**Tabela 4: Esquema de administração de artesunato-mefloquina**

**(artesunato: 4 mg/kg; mefloquina 25 mg/kg)**

Idade	Dose (mg); número de comprimidos					
	Artesunato (comprimidos de 50 mg)			Mefloquina (comprimidos de 250 mg)		
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 1	Dia 2	Dia 3
5-11 meses	25; ½	25; ½	25; ½	-	125; ½	-
≥ 1 até 6 anos	50; 1	50; 1	50; 1	-	250; 1	-
≥ 7 até 13 anos	100; 2	100; 2	100; 2	-	500; 2	250; 1
> 13 anos	200; 4	200; 4	200; 4	-	1000; 4	500; 2

Adaptado de World Health Organization, 2006.

Estes conselhos dirigem-se, fundamentalmente, a países com elevada transmissibilidade e onde existe um grande custo em termos de Saúde Pública associado à malária. Em países não endémicos, outros esquemas terapêuticos podem ser utilizados:

**Tabela 5: esquemas terapêuticos utilizados em Portugal**

Espécie	Provável resistência	Esquemas de tratamento
<i>Plasmodium falciparum</i>	Resistente à Cloroquina e à Sulfadoxina-pirimetamina	Atovaquona (1g/dia, 3 dias)-Proguanil (400 mg/dia, 3 dias)  Mefloquina (15 a 25 mg base/Kg em duas tomas separadas por 6-12 horas)  Halofantrina (8mg base/Kg de 6/6 horas, 3 tomas)

		<p>Quinino (dose inicial de 15 mg base/Kg seguido de 10 mg base/Kg de 8/8 h, 7 dias)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Doxiciclina (100 mg de 12/12 horas, 7 dias) ou clindamicina (20 mg/kg divididos por 3 tomas diárias, 7 dias)</p>
	Resistente à Mefloquina	<p>Artemether-lumefantrina (doses aconselhadas anteriormente)</p> <p>Artesunato-mefloquina (doses aconselhadas anteriormente)</p> <p>Quinino (dose inicial de 15 mg base/Kg seguido de 10 mg base/Kg de 8/8 h, 7 dias)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Doxiciclina (100 mg de 12/12 horas, 7 dias) ou clindamicina (20 mg/kg divididos por 3 tomas diárias, 7 dias)</p>
<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium ovale</i>		<p>Cloroquina (25 mg base/Kg em 3 dias)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Primaquina (0,25 - 0,5 mg/Kg/dia, 14 dias)</p>
<i>Plasmodium malariae</i>		<p>Cloroquina (25 mg base/Kg em 3 dias)</p>

Adaptado de Germano N, Mendonça RP, Murinello A., 2005; 12: 165-170

Para além dos fármacos anti-maláricos, é importante reflectir, ainda, sobre os tratamentos adjuvantes que devem ser prescritos. Durante o internamento, os sinais vitais e o equilíbrio hidro-electrolítico dos doentes devem ser monitorizados e, se necessário, devem ser

instituídas reposição de fluidos e electrólitos e nutrição por sonda nasogástrica ou parentérica (em casos de desnutrição moderada a severa); a febre deve ser combatida com antipiréticos (paracetamol ou ibuprofeno associados a mecanismos físicos de diminuição da temperatura), principalmente se a temperatura for superior a 38,5° C; podem ser administrados anti-eméticos se existirem vómitos intensos; as convulsões febris (mais frequentes em crianças) implicam controlo da via aérea e administração de anti-convulsivantes (benzodiazepinas rectais ou parentéricas) seguidas de terapêutica para diminuição da temperatura; devem ser pesquisadas activamente outras infecções, tratando-as, se presentes; os antecedentes patológicos do doente devem ser cuidadosamente explorados e, na eventualidade de existirem patologias de base no doente afectado por malária, estas doenças devem ser controladas; finalmente, devem ser tidos em conta os critérios para o diagnóstico de malária severa e, caso sejam detectadas situações compatíveis com este diagnóstico, a terapêutica adequada deve ser imediatamente instituída.

A adicionar a tudo o que já foi referido, há outros fármacos em estudo para a terapêutica anti-palúdica. Esta investigação reveste-se de especial importância não só pelo facto de esta doença necessitar de actualização constante de forma a minimizar o impacto desta doença a nível mundial, mas também porque já existem relatos de resistência aos derivados da artemisinina, o que obriga a novas estratégias terapêuticas prontas a utilizar quando estes fármacos falharem. O projecto *Medicines for Malaria Venture* apresenta, no seu relatório anual de 2008, os seguintes fármacos em ensaios clínicos:

- **Associação entre artesunato e pironaridina:** terminaram os ensaios de fase III, com bons resultados quer na infecção por *Plasmodium falciparum* como na infecção por *Plasmodium vivax*.

- **Artemisona:** é um derivado semi-sintético da artemisinina cujos ensaios de fase II terminaram; começa a pensar-se em testá-lo nas zonas onde existem relatos de resistência a outros derivados da artemisinina.
- **Tafenoquina:** está a ser estudado para a cura radical da infecção por *Plasmodium vivax*, podendo causar hemólise em doentes com deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase; está em preparação para ensaios de fase III.
- **Ferroquina:** terminaram os estudos de fase II em combinação com artesunato-amodiaquina.
- **Arterolane:** é um trioxolano que está a ser estudado para ser utilizado em combinação com a piperaquina. Completou ensaios de fase II.
- **Tinidazol:** é um nitroimidazol com efeitos sobre o *Plasmodium vivax*; iniciou ensaios de fase II em 2008.
- **Isoquina:** é um fármaco aparentado com a amodiaquina, desenhado para minimizar os efeitos hepáticos deste medicamento; no entanto, após ensaios de fase I, o estudo deste fármaco foi descontinuado.
- **GSK932121 (4-piridona):** é um inibidor do transporte de electrões na mitocôndria, activo em estirpes resistentes à atovaquona. Está em ensaios de fase I.
- **OZ439:** é um 1,2,4-trioxolano, com elevado potencial para cura em dose única; está em ensaios de fase I.
- **MK4815:** este fármaco terminou os estudos pré-clínicos, tendo ensaios de fase I programados para 2010.
- **Diastereoisómero da mefloquina:** em ensaio de fase I.
- **Mirincamicina:** é um fármaco aparentado com a clindamicina que parece ter efeito contra o *Plasmodium falciparum*. Por outro lado, aparenta efeitos

sinérgicos com a primaquina, o que pode significar ter potencial para eliminação de hipnozoítos.

- **BCX4945**: imucilina; em estudos pré-clínicos.

Para além destes fármacos, outras linhas de investigação têm sido desenvolvidas. De entre estas, destacam-se a pesquisa de novas combinações, a criação de co-formulações de dose fixa das já existentes e a descoberta de novos pontos de ataque aos parasitas. Relativamente à primeira, a combinação mais promissora é a dihidroartemisinina-piperaquina, com vários estudos com resultados positivos. Outras combinações testadas são as associações cloroquina-azitromicina (com particular interesse para a malária contraída na gravidez) e fosmidomicina-clindamicina (já referida). Em relação à segunda, salientam-se as combinações em dose fixa de artesunato-amodiaquina e artesunato-mefloquina. Finalmente, relativamente à terceira, interessa relevar as linhas de investigação que procuram novas vias metabólicas parasitárias passíveis de serem farmacologicamente lesadas (como a pesquisa de novos fármacos que inibam a dihidroorotato desidrogenase e a dihidrofolato redutase) ou a maneira de interromper a interacção entre o hospedeiro e o parasita [estudando quer o genoma humano quer o genoma parasitário e analisando a expressão proteica dos vários genes implicados nesta interacção (Ntoumi *et al*, 2007)]. O interesse real da azitromicina (e de outros macrólidos) também merece um esclarecimento mais aprofundado (Olliaro *et al*, 2009). Relativamente à infecção por *Plasmodium vivax*, a perspectiva com maior potencial é a descoberta de substâncias (incluindo vacinas) que impeçam a interacção deste agente com o antígeno Duffy, já que, se não houver ligação entre o parasita e esta molécula, a infecção não ocorre (Chitnis *et al*, 2008).

## Terapêutica da malária grave

A malária grave é uma situação catastrófica que deve ser encarada como uma emergência médica, já que 10 a 50% dos 1 a 3 milhões de mortes anuais por malária decorrem desta situação (Snow *et al*, 2005). Nos países endêmicos, este tipo de malária é mais frequente em crianças com menos de cinco anos, em indivíduos não-imunes (ou seja, existe maior probabilidade de ocorrer em pessoas não residentes em locais endêmicos), quando há atrasos no diagnóstico e no tratamento ou quando são administrados medicamentos contrafeitos. O agente etiológico, na quase totalidade dos casos, é o *Plasmodium falciparum*, mas existem estudos feitos na Indonésia, Papua Nova Guiné, Tailândia e Índia que demonstram uma percentagem já significativa (entre 21 e 27%) de malária grave provocada por *Plasmodium vivax* (Price *et al*, 2009). Nos países ocidentais, a maior parte das mortes deve-se a malária cerebral, que surge cerca de 48 horas após a hospitalização, ou por síndrome de dificuldade respiratória do adulto, cujas manifestações podem surgir mais tardiamente (Whitty *et al*, 2006). Para além destas duas causas, a acidose metabólica também causa um número considerável de mortes, principalmente nas primeiras horas após o internamento, daí que, de uma forma geral, se possa afirmar que a mortalidade por malária grave é maior nas primeiras 24 horas após o desenvolvimento de sintomas. Os critérios de diagnóstico da malária grave estão listados na tabela 6.

**TABELA 6: Critérios de diagnóstico para a malária grave**

Um ou mais dos seguintes critérios clínicos ou laboratoriais
<b>Manifestações clínicas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prostração</li><li>• Alterações de consciência</li><li>• Dificuldade respiratória (respiração acidótica)</li></ul>

- Convulsões múltiplas
- Colapso circulatório
- Edema pulmonar
- Diátese hemorrágica
- Icterícia
- Hemoglobinúria

**Critérios laboratoriais**

- Anemia severa
- Hipoglicémia
- Acidose
- Insuficiência renal aguda
- Aumento do ácido láctico
- Hiperparasitémia (> 5%)

Adaptado de World Health Organization, 2006.

Os clínicos que lidam com doentes infectados com malária devem tê-los bem presentes, para que, à mínima suspeita de que este processo possa estar em curso, a intervenção seja o mais célere e eficaz possível. Nos casos não tratados, a mortalidade por malária grave é de quase 100%, sendo que, mesmo com tratamento adequado, a mortalidade pode atingir 15 a 20% em casos de malária cerebral e mais de 30% quando há falência orgânica múltipla (Dondorp *et al*, 2005; Noedl, 2009).

A abordagem inicial de um doente com malária grave deve focar-se no controlo da via aérea e das funções respiratória e circulatória do doente. O estabelecimento de um acesso venoso deve ser imediato, assim como a colheita de sangue para hemograma completo, determinação da glicémia (despiste de hipoglicémia) e parasitémia, ionograma, proteínas/albumina, função hepática e função renal (em adultos). É necessário avaliar o grau de consciência (utilizando a escala de Glasgow), de hidratação do doente e pesá-lo, para que a

prescrição de qualquer terapêutica seja feita de acordo com o peso corporal. Se necessário, deve ser administrado soro glicosado, de forma a corrigir a desidratação e a hipoglicemia, tendo cuidado para não sobre-hidratar o doente, já que essa situação pode levar a complicações. Em casos em que exista dificuldade respiratória, deve ser instituída oxigenoterapia a acompanhar uma re-hidratação eficaz e, se necessário, ventilação mecânica. Se houver convulsões, principalmente em crianças, deve ser utilizado diazepam ou outro anticonvulsivante para as controlar, após administração de oxigênio e controle da via aérea. Para além disto, tendo em conta a importância da existência de acidose metabólica no prognóstico, o bicarbonato plasmático ou o nível venoso de lactato devem ser medidos e, se os doentes estiverem inconscientes, em hiperventilação ou em choque, uma gasimetria fornece informações importantes (OMS, 2006). Finalmente, o doente deverá ser transferido para uma Unidade de Cuidados Intensivos e a terapêutica anti-malárica deve ser iniciada o mais precocemente possível.

O tratamento anti-malárico na malária grave deve ser sempre feito por via parentérica. Neste caso, a utilização dos fármacos em monoterapia não constitui um problema, visto que o mais importante é salvar a vida ao doente. Os fármacos recomendados são: quinino, quinidina, artesunato, artemether e artemotil. O quinino parentérico é utilizado no tratamento da malária grave há mais de trinta anos. No entanto, tem uma margem terapêutica estreita e efeitos secundários importantes, tais como cardiotoxicidade e hipoglicemia (por via do aumento da secreção de insulina, levando à necessidade de monitorização regular da glicemia), o que faz com que a perfusão deva ser feita lentamente (durante 4 horas). Para além disto, está comprovado que uma dose inicial mais elevada de quinino reduz mais rapidamente a parasitemia e o tempo de febre, o que, associado à necessidade de, rapidamente, se atingirem níveis plasmáticos parasiticidas, leva a OMS a recomendar uma dose inicial de 20 mg/kg de quinino no tratamento da malária grave. A via endovenosa é a preferida, mas, caso



não seja possível, o quinino pode ser administrado por via intramuscular (tendo em atenção que se pode formar um abscesso estéril ou existir lesão do nervo ciático) procurando diluir o quinino para uma concentração de 60 a 100 mg/ml para evitar a dor provocada pelo pH ácido desta solução. Este fármaco ainda é a primeira linha de tratamento em países não endémicos, já que, por exemplo, a quantidade de doses de artesunato na Europa é reduzida e só existem em centros especializados. A quinidina também pode ser utilizada no tratamento da malária grave. Todavia, este fármaco é mais cardiotoxico que o quinino e requer uma monitorização mais apertada por ECG, devendo ser interrompida se surgirem os seguintes efeitos: o intervalo QT for superior a 0,6 segundos, se o complexo QRS aumentar 50%, se o intervalo QTc aumentar mais do que 25% do seu valor basal ou se surgir hipotensão que não responda à administração de fluidos. Sempre que houver alterações no ECG ou se surgirem arritmias malignas, estas alterações devem ser tratadas, e um especialista deve ser contactado (Griffith *et al*, 2007).

Em relação aos derivados da artemisinina, é relevante dizer que estes fármacos eliminam os parasitas muito rapidamente, mas a sua principal vantagem é o facto de matarem parasitas jovens circulantes antes de se instalarem na micro-circulação, existindo a possibilidade (não comprovada) de diminuírem a mortalidade por malária grave em relação ao quinino. As questões que se colocam relativamente a estes fármacos são a sua utilização no primeiro trimestre da gravidez e a sua suposta neurotoxicidade em estudos animais; contudo, a malária grave é, como já foi referido, uma emergência médica e, por isso, em primeiro lugar está a utilização do medicamento mais eficaz no tratamento desta situação e ainda não foram observados estes efeitos neurotóxicos em humanos. As propriedades farmacocinéticas do artesunato são superiores às do artemether e do artemotil, já que é solúvel em água e pode ser administrado por via endovenosa ou intramuscular. Por isso, o artesunato é recomendado pela OMS como terapêutica de primeira linha para adultos em zonas de baixa transmissão e em

zonas de elevada transmissão nas quais haja resistência ao quinino (como, por exemplo, no Sudeste Asiático). Outras situações em que o artesunato é indubitavelmente superior ao quinino são os casos em que existe patologia cardíaca e, eventualmente, em doentes com parasitemia superior a 10% (Whitty *et al*, 2006). Os outros derivados da artemisinina referidos são alternativas viáveis em situações em que não seja possível utilizar artesunato.

Em suma, as recomendações terapêuticas para a malária grave são as seguintes:

- Quinino por via endovenosa na dose de 20 mg/kg (até um máximo de 1400 mg) aquando da admissão seguida por 10 mg/kg (até um máximo de 700 mg) de 8 em 8 horas, até à melhoria sintomatológica ou uma quantidade de parasitas passível de ser eliminada por terapêutica oral (sulfadoxina-pirimetamina, doxiciclina ou clindamicina);
- Artesunato por via endovenosa na dose de 2,4 mg/kg às 0, 12 e 24 horas após a admissão, seguida de uma administração diária da mesma dose, até à melhoria sintomatológica ou uma quantidade de parasitas passível de ser eliminada por terapêutica oral (doxiciclina);
- Artemether por via intramuscular na dose de 3,2 mg/kg, aquando da admissão, seguida de 1,6 mg/kg por dia (até um total de 640 mg), até à melhoria sintomatológica ou uma quantidade de parasitas passível de ser eliminada por terapêutica oral (doxiciclina).

Em termos de precauções relativamente a estas prescrições, importa afirmar que a única indicação da OMS para ajustar a dose em insuficiência de órgão é na insuficiência hepática, na qual as doses deverão ser reduzidas em um terço. Existe, também, a sugestão de que a dose deve ser reduzida entre um terço e metade após o terceiro dia de tratamento em doentes com insuficiência renal que estejam a responder positivamente à terapêutica.

A terapêutica oral após tratamento parentérico deve ser feita com os seguintes fármacos: 100 mg de doxiciclina em toma diária durante 7 dias, caso se tenha optado por artesunato ou artemether; sulfadoxina-pirimetamina, doxiciclina ou clindamicina, se a opção tiver sido o quinino.

Em zonas remotas, cujo exemplo paradigmático é o continente africano, é difícil os doentes chegarem em tempo útil (menos de 24 horas) a um serviço de saúde com capacidade para tratar casos de malária grave. Assim, começaram a ser desenvolvidas estratégias que possam ser aplicadas imediatamente e enquanto os doentes são transferidos para um centro com tratamento adequado. Os tratamentos propostos, nestes casos, são o artesunato ou artemisinina por via rectal, o quinino intramuscular e o artesunato ou artemether intramuscular. Destes, os supositórios de artesunato ou artemisinina são os que estão melhor estudados e que aparentam ser mais fáceis de aplicar na prática, já que são desenvolvidos com o apoio da OMS, apresentam uma razoável absorção e são eficazes na malária moderadamente grave. Devem ser usados apenas em tratamento pré-referenciação; porém, se a transferência dos doentes não for possível, o tratamento deve ser continuado por via rectal até que a via oral seja possível (com uma combinação baseada em derivados da artemisinina). Esta terapêutica, apesar de ser promissora e de existirem dados que a justificam, necessita de mais investigação. Por outro lado, o quinino também está a ser estudado para administração por via rectal. As doses recomendadas pela OMS para a utilização de supositórios de artesunato em adultos e em crianças são apresentadas na tabela 7 e 8, respectivamente.

**TABELA 7: Número de supositórios de artesunato para tratamento da malária em adultos**

<b>Peso (em Kg)</b>	<b>Dose de artesunato</b>	<b>Posologia</b>
<40	10 mg/kg	Número apropriado de supositórios de 100 mg
40-59	400 mg	Um supositório de 400 mg
60-80	800 mg	Dois supositórios de 400 mg
>80	1200 mg	Três supositórios de 400 mg

Adaptado de World Health Organization, 2006.

**TABELA 8: Número de supositórios de artesunato para tratamento da malária em crianças**

<b>Peso (Kg)</b>	<b>Idade</b>	<b>Dose de artesunato</b>	<b>Posologia</b>
5-8,9	0-12 meses	50 mg	Um supositório de 50 mg
9-19	13-42 meses	100 mg	Um supositório de 100 mg
20-29	43-60 meses	200 mg	Dois supositórios de 100 mg
30-39	6-13 anos	300 mg	Três supositórios de 100 mg
>40	>14 anos	400 mg	Um supositório de 400 mg

Adaptado de World Health Organization, 2006.

Para além do tratamento inicial e da instituição da terapêutica anti-malárica, importa referir o tratamento adjuvante, cuja lógica se prende com a tentativa de diminuir a mortalidade elevada provocada por esta doença. A administração de fluidos para corrigir um possível estado de desidratação é controversa, porque foi estabelecido que muitos dos casos em que se atribuía a sintomatologia dos doentes a um estado hipovolémico se devia a acidose metabólica e a anemia. Contudo, a administração de fluidos pode ser necessária, sendo controlada pela

apreciação clínica e acompanhada por monitorização da pressão venosa central e da excreção urinária, já que uma hidratação excessiva pode causar, principalmente em adultos, edema pulmonar. A transfusão sanguínea tem como justificação o desenvolvimento rápido de anemia potencialmente grave, mas ainda não há estudos suficientes que comprovem a sua utilidade inequívoca. No entanto, a sua aplicação é recomendada por especialistas, em adultos, quando o hematócrito for inferior a 20% ou hemoglobina inferior a 7 g/dl e, em crianças, quando o valor de hemoglobina for inferior a 4 g/dl, podendo também ser ponderada se houver valor de hemoglobina inferior a 5 g/dl acompanhado por sintomas respiratórios, alteração da consciência ou hiperparasitemia. É fundamental, ainda, reflectir sobre o risco/benefício desta terapêutica, porquanto existe um risco importante de transmissão de doenças infecciosas. Em casos de trombocitopenia grave, é possível utilizar transfusões de plaquetas. A exsanguineotransfusão é outro dos tratamentos que aparenta trazer algum benefício em doentes com malária grave, por ter potencial na redução da parasitemia, remover substâncias nocivas da circulação e aliviar a obstrução microvascular por substituir eritrócitos doentes por outros mais deformáveis. Todavia, permanece um tratamento controverso, visto que não existem estudos que afirmem indubitavelmente a sua eficácia (Day *et al*, 2007). Pode ser utilizada, após pesar o seu risco/benefício, quando a parasitemia for superior a 10%-20% ou na presença de complicações como malária cerebral, edema pulmonar ou compromisso renal (Griffith *et al*, 2007). Finalmente, existem dois fármacos promissores no que diz respeito ao tratamento adjuvante da malária grave: a N-acetilcisteína [que mimetiza a acção de heme oxigenase 1 e, por isso, pode ter um efeito protector contra as formas não-cerebrais da malária grave (Seixas *et al*, 2009)] e o levamisole [inibe a ligação dos eritrócitos parasitados ao CD36 *in vitro* e na malária não complicada (Dondorp *et al*, 2007), necessitando de mais estudos na malária grave].

As complicações da malária grave podem surgir no decurso da doença e devem ser tratadas o mais agressivamente possível, porque são as responsáveis pela mortalidade elevada desta parasitose. Estas situações podem ser a primeira manifestação da doença ou surgir durante o decurso da doença e estão resumidas na tabela 9.

**TABELA 9: tratamento imediato das complicações da malária grave**

<b>Complicações/manifestações da malária grave</b>	<b>Tratamento imediato</b>
<b>Coma (malária cerebral)</b>	Manter via aérea permeável e entubar, se necessário (a ventilação mecânica profiláctica não tem eficácia comprovada); colocar o doente em decúbito lateral; excluir outras causas de coma (hipoglicémia, meningite bacteriana); evitar utilização de corticosteróides, heparina ou epinefrina.
<b>Hiperpirexia</b>	Baixar a temperatura com banho tépido, cobertor de arrefecimento e antipiréticos.
<b>Convulsões</b>	Manter a via aérea permeável; tratar imediatamente com diazepam rectal ou intravenoso ou com paraldeído intramuscular.
<b>Hipoglicémia</b>	Verificar a glicémia; tratar com soro glicosilado.
<b>Anemia severa</b>	Tratar com transfusão de sangue total.
<b>Edema pulmonar agudo</b>	Elevar a cabeceira do doente num ângulo de 45°; interromper a administração de fluidos; administrar oxigénio e um diurético (furosemida, por exemplo); entubar e aplicar pressão positiva

	no final da expiração ou contínua em casos de hipoxémia grave.
<b>Insuficiência renal aguda</b>	Excluir causa pré-renal; verificar equilíbrio hidro-electrolítico; utilizar hemofiltração ou hemodiálise; se as opções anteriores não estiverem disponíveis, recorrer a diálise peritoneal; os benefícios da dopamina e dos diuréticos não estão estabelecidos.
<b>Hemorragia e coagulopatia</b>	Tratar com transfusão de sangue total e injeção de vitamina K.
<b>Acidose metabólica</b>	Excluir ou tratar hipoglicémia, hipovolémia ou septicemia; se for muito grave, utilizar hemofiltração ou hemodiálise.
<b>Choque</b>	Suspeitar de septicemia; realizar hemoculturas, administrar antibióticos de espectro alargado por via parentérica e corrigir distúrbios hemodinâmicos.

Adaptado de World Health Organization, 2006.

Existem outras infecções que podem mimetizar o quadro clínico da malária grave: septicemia, pneumonia, meningite, febre tifóide, entre outras. Para além disso, as principais causas de morte em crianças na África Sub-Sariana são a malária, as diarreias e a pneumonia. Por outro lado, as infecções bacterianas não só podem ocorrer concomitantemente em relação à malária como também aumentam a mortalidade e são responsáveis por muitos dos casos de persistência da sintomatologia após o tratamento anti-palúdico correcto. Por estes motivos, é importante despistar, conforme já afirmado, qualquer infecção bacteriana e tratá-la adequadamente. Assim, é importante a realização de exames complementares (como uma

punção lombar ou uma radiografia do tórax) perante um doente sobre o qual se coloque a hipótese de malária grave e não descurar a hipótese de uma sépsis bacteriana neste contexto clínico. O tratamento antibiótico de largo espectro por via parentérica também é uma opção a considerar, existindo, actualmente, a ideia de que se deverá ponderar a utilização de combinações baseadas em antibióticos (com clindamicina, azitromicina ou tetraciclinas) para o tratamento da malária grave. A adopção desta política de tratamento pode ter vantagens, como, por exemplo, a eliminação da necessidade de se prescrever tratamento por via oral após o tratamento parentérico e a diminuição da mortalidade por infecção bacteriana; no entanto, levanta algumas dúvidas que precisam de ser esclarecidas, como:

1. As interacções entre os fármacos administrados por via parentérica;
2. A possibilidade de surgimento de resistência aos antibióticos utilizados;
3. O custo da mudança de políticas de tratamento;
4. A disponibilidade de antibióticos para esta opção terapêutica;
5. A impossibilidade de se utilizar tetraciclinas em crianças e grávidas.

### **Terapêutica da malária nas crianças**

As crianças representam uma percentagem significativa dos doentes afectados pela malária a nível mundial. A infecção, nos países endémicos, é comum em crianças até aos 2 anos de idade. Nos países não endémicos, como, por exemplo, o Reino Unido, 15% dos casos ocorrem em crianças com menos de 15 anos de idade (Maitland *et al*, 2005). Para além disso, a progressão para malária grave é mais rápida neste grupo etário (Mehta, 2009), com mortalidade mais significativa em crianças mais novas. Em 2008, 85% das mortes por malária ocorreram em crianças com menos de 5 anos. Apesar disto, são poucos os estudos direccionados para a adequação da terapêutica desta infecção a este grupo etário, tanto por



questões éticas como por dificuldades nas colheitas de dados e amostras (OMS, 2006). O agente etiológico principal é o *Plasmodium falciparum*, mas as outras espécies de *Plasmodium* também podem estar implicados.

Todavia, é de realçar as diferenças, relativamente aos adultos, em termos de farmacocinética, que devem ser tidas em conta aquando da prescrição de determinado fármaco (Ginsberg *et al*, 2004). Essencialmente, estas diferenças são: a variabilidade do pH gástrico nas crianças ao longo dos 3 primeiros anos de vida; o esvaziamento gástrico lento durante os primeiros 6 meses de vida; as dificuldades de absorção dos medicamentos por via intramuscular em crianças com malária grave por diminuição da perfusão sanguínea a nível muscular; o maior volume de distribuição dos fármacos, para o qual contribui a imaturidade da barreira hemato-encefálica; a menor capacidade de ligação das proteínas plasmáticas aos fármacos (com possível aumento dos efeitos tóxicos dos mesmos); a imaturidade do sistema do citocromo P450 (com conseqüentes alterações do metabolismo dos fármacos que requerem esta via) e a diminuição da *clearance* renal dos medicamentos em crianças até aos 2 anos de idade. Para além disto, a administração de fármacos em crianças pequenas apresenta um problema importante: a regurgitação e o vómito são mais frequentes do que em crianças mais velhas ou adultos. Deste modo, o sabor, o volume, a consistência e a tolerabilidade gastrointestinal são factores importantes quando se planeia um esquema terapêutico para este grupo etário.

Os fármacos recomendados nos casos de malária em crianças são semelhantes aos dos adultos, com excepção da tetraciclina e da doxiciclina pelos seus efeitos secundários [deposição destes antibióticos nos ossos e dentes, que resultam em manchas dentárias permanentes, hipoplasia do esmalte e diminuição da taxa de crescimento (Griffith *et al*, 2007)]. A dose dos fármacos é semelhante à dos adultos e, como noutras situações infecciosas, calculada com base no peso do doente; no entanto, esta abordagem é adoptada

para simplificar os cálculos, já que a dose deveria ser calculada segundo a área corporal. Para além disso, há outra diferença essencial relativamente ao tratamento nos adultos: nas crianças, a dosagem dos fármacos deve ser precisa. Porém, não existem muitos estudos acerca do tratamento da malária pediátrica nem preparações direccionadas especificamente à população infantil, o que faz com que as doses de medicação anti-malárica administradas a crianças sejam preparadas com base nas formulações para adultos. Como consequência desta metodologia, as doses são, frequentemente, pouco precisas, o que constitui um problema para os clínicos que se dediquem a tratar estes doentes.

Relativamente ao tratamento da malária não complicada, importa referir, em primeiro lugar, que deve ser feito, preferencialmente, por via oral. Se a malária for adquirida numa zona endémica na qual exista resistência à cloroquina, o quinino é o fármaco de primeira linha. Os seus efeitos cardiotóxicos são importantes, daí que deva existir a precaução de não o associar a fármacos que aumentem esta toxicidade (como, por exemplo, a mefloquina) (Santos *et al*, 2006). O quinino deve ser associado à clindamicina para se conseguir uma terapêutica adequada. Há uma meta-análise (Osei-Akoto *et al*, 2005) que refere que a associação atovaquona-proguanil pode ser mais eficaz que a mefloquina nestes casos. Relativamente às combinações baseadas em derivados da artemisinina, parecem ser mais bem toleradas do que nos adultos. Neste caso, a preocupação relaciona-se fundamentalmente com o fármaco escolhido para a combinação, já que não parece haver toxicidade específica da idade no que diz respeito aos derivados da artemisinina. Em África, o ACTs recomendados para o tratamento de crianças são o artesunato-sulfadoxina-pirimetamina e o artesunato-amodiaquina. Relativamente à primeira combinação, as doses administradas nos estudos efectuados, calculadas com base no peso, originaram concentrações de cerca de metade das dos adultos (como consequência, suspeita-se de que a dose de sulfadoxina-pirimetamina seja insuficiente - Barnes *et al*, 2006). Por outro lado, não existem estudos suficientes, em

crianças, sobre a farmacocinética da amodiaquina e da piperaquina. Por isso, apesar de estes fármacos aparentarem ser uma boa opção para o tratamento da malária, são necessários mais estudos para se sugerir a sua utilização generalizada e propor doses e formulações pediátricas (Nosten *et al*, 2007). Para além disso, estes fármacos não estão disponíveis em Portugal (Santos *et al*, 2006). Se a malária tiver sido contraída em zonas em que o parasita ainda é sensível à cloroquina, deve ser este o fármaco escolhido para o tratamento, com o quinino parentérico como alternativa quando não for possível utilizar a cloroquina por via oral. As doses dos fármacos são apresentadas na tabela 10.

**TABELA 10: Anti-maláricos utilizados nos casos não complicados de malária por *Plasmodium falciparum***

Anti-maláricos	Posologia
<b>Quinino</b>	15-20 mg/kg de dose de impregnação seguida de 10 mg/kg/dose de 8 em 8 horas, durante 7 dias (dose máxima diária de 1800 mg) por via oral (endovenoso se não for possível utilizar a via oral); não administrar dose de impregnação se, 24 horas antes, o doente tiver sido tratado com quinino, quinidina ou mefloquina.
<b>Atovaquona-proguanil</b>	Doses administradas por via oral. 5-8 kg: meio comprimido de adulto (50 mg); 9-10 kg: $\frac{3}{4}$ de comprimido de adulto (75 mg); 11-20 kg: um comprimido de adulto (100 mg);

	<p>21-30 kg: dois comprimidos de adulto (200 mg);</p> <p>31-40 kg: três comprimidos de adulto (300 mg);</p> <p>A partir de 41kg: quatro comprimidos de adulto (400 mg).</p>
<b>Mefloquina</b>	<p>15 mg/kg/dia em dose única ou seguido por 10 mg/kg/dia no dia seguinte, por via oral (dose máxima de 1500 mg).</p>
<b>Cloroquina</b>	<p>Via oral: dose inicial de 10 mg/kg e 4 doses subsequentes de 5 mg/kg (às 6, 24 e 48 horas após a administração da primeira dose);</p> <p>Via endovenosa: 10 mg/kg de 8 em 8 horas (solução diluída a 1mg/ml)</p>

Adaptado de Santos CS, Brito MJ, Varandas L. 2006; 37(5): 205-209

Nos casos em que a malária é provocada por outras espécies de *Plasmodium*, da mesma forma que nos adultos, o tratamento é feito com cloroquina e primaquina (nos casos de infecção com *Plasmodium vivax* ou *ovale*), que, preferencialmente, devem ser iniciadas simultaneamente. A dose de cloroquina é semelhante à utilizada na malária causada por *Plasmodium falciparum* (ver tabela 10), enquanto que a de primaquina é de 0,3 mg/kg/dia, durante 14 dias, por via oral. Assim como nos adultos, a pesquisa de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase deve ser realizada previamente ao tratamento com primaquina (Santos *et al*, 2006).

Relativamente à terapêutica da malária grave em crianças, interessa dizer que a abordagem inicial é idêntica à dos adultos, com avaliação imediata da função respiratória, estado de consciência, pesquisa de sinais de choque, administração de oxigénio (após controlo da permeabilidade da via aérea), reposição de líquidos com soluções colóides ou cristalóides,

monitorização da função renal, manutenção da  $PCO_2$  dentro dos parâmetros de normalidade, despiste e tratamento de hipoglicémia e de outras causas de alterações de consciência (infecções do SNC, por exemplo). Na presença de sintomas neurológicos (alterações do estado de consciência e convulsões, por exemplo), a administração de manitol (para reduzir a pressão intra-craniana) ou de anti-convulsivantes poderá ser necessária. Para o tratamento anti-malárico, o quinino é, actualmente, o fármaco de primeira linha: 20 mg/kg de dose de impregnação, por via endovenosa, administrados em 4 horas; doses subsequentes de 10 mg/kg de 8 em 8 horas, durante 7 dias. Se a evolução for favorável, pode-se optar por alterar a prescrição para um anti-malárico por via oral, sugerindo-se o quinino, a mefloquina, atovaquona-proguanil ou artemether-lumefantrina. Os derivados da artemisinina administrados por via parentérica estão a ser avaliados na população pediátrica em África e no Sudeste Asiático, aguardando-se os resultados destes estudos. Os distúrbios electrolíticos (hipocaliémia, hipofosfatémia, hipomagnesiémia e hipocalcémia) e a hipoglicémia são frequentes, quer durante o início do quadro clínico quer após o tratamento com quinino (a hipoglicémia é uma complicação frequente do tratamento com este fármaco). É, portanto, útil monitorizar a glicémia e os níveis de cálcio, potássio, magnésio e fosfato dos doentes, corrigindo os défices que venham a ocorrer durante o tratamento da infecção. O tratamento adjuvante com exsanguineotransusão é experimental e, ao contrário dos adultos, não está indicado para parasitémia superior a 10%, tendo em conta que a população infantil responde bem ao tratamento preconizado anteriormente mesmo quando a parasitémia se eleva a valores de 25%. Por outro lado, a exsanguineotransusão parece trazer benefícios em situações em que existe acidose permanente ou disfunção multiorgânica, pelos seus efeitos de redução das toxinas circulantes e eliminação dos eritrócitos danificados. Finalmente, há que atentar, durante o tratamento, ao desenvolvimento de complicações derivadas da sobrecarga de líquidos, como o edema pulmonar e a hipertensão intracraniana, e tratá-las imediatamente, já

que esta atitude possibilita uma redução da mortalidade e a prevenção sequelas neurológicas irreversíveis.

### **Terapêutica da malária na gravidez**

A infecção por *Plasmodium* e o seu tratamento durante a gravidez são situações particulares e complexas, merecendo, por isso, serem integradas neste trabalho. Quanto à malária, devido a um aumento da susceptibilidade das mulheres grávidas e à possibilidade de desenvolvimento de anemia severa ou outras complicações, a gravidez é considerada uma situação de risco para formas graves da doença (Nosten *et al*, 2007). A malária na gravidez, com particular ênfase nas primíparas, condiciona um elevado risco de morbidade e mortalidade, materna e fetal, destacando-se os seguintes problemas: anemia e morte materna; abortos espontâneos, nados-mortos, partos pré-termo, atraso de desenvolvimento intra-uterino, malária congénita e morte neonatal (Griffith *et al*, 2007). Frequentemente subestimada, é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade neonatal (Whitty *et al*, 2005). A imunidade em relação ao parasita tem aqui um papel fundamental, visto que, durante a gravidez, as mulheres semi-ímmunes perdem parcialmente esta imunidade, especialmente no primeiro trimestre, com morbidade significativa (Anyà *et al*, 2004). Por outro lado, as mulheres não ímmunes têm maior risco de malária com complicações e de perda fetal (Shulman *et al*, 2003), sendo que a apresentação da malária nas mulheres grávidas ímmunes e não ímmunes é diferente. Importa acrescentar, ainda, que a transmissão materno-fetal, tanto do *Plasmodium falciparum* como do *Plasmodium vivax*, só ocorre durante o parto e tem uma percentagem de ocorrência inferior a 2% (Whitty *et al*, 2005).

A maior parte dos efeitos deletérios da malária na gravidez deve-se à infecção placentar, principalmente em mulheres semi-ímmunes, nas quais muitos parasitas podem ficar sequestrados na placenta sem existir parasitémia detectável (Beeson *et al*, 2002). Esta invasão

placentar provoca alterações na circulação útero-placentar, cujas consequências são, como já foi referido, atraso de desenvolvimento intra-uterino e aumento da morbidade e mortalidade perinatal e infantil. Neste aspecto, destaca-se a ligação do *Plasmodium falciparum* a um ligando placentar, o sulfato de condroitina A (Beeson *et al*, 2004; Muthusamy *et al*, 2004), já que esta molécula poderá, eventualmente, servir como substrato para o desenvolvimento de uma vacina que possa ser utilizada como estratégia preventiva. Os anticorpos anti-sulfato de condroitina A inibem a adesão dos parasitas a este ligando-se ao longo do tempo, o que pode explicar a relação inversa entre o número de gravidezes e o risco da malária (Bir *et al*, 2006).

A anemia severa provocada pela malária é um dos efeitos mais sérios desta infecção na gravidez e pode advir tanto da presença de parasitas no sangue como da infecção placentar, sendo que esta última situação pode gerar problemas de diagnóstico pelo facto de poder cursar sem outros sintomas e sem parâmetros laboratoriais suspeitos. Por outro lado, em África e na Ásia, a etiologia da anemia é, frequentemente, multifactorial (Van der Broek, 2003), como, por exemplo, associações de malária com outras parasitoses e/ou desnutrição, o que dificulta ainda mais o diagnóstico. Por tudo isto, nestas áreas geográficas, os casos de anemia severa durante a gravidez devem ser tratados com fármacos anti-maláricos, mesmo que existam outras causas que devem continuar a ser pesquisadas. (Whitty *et al*, 2005).

Em termos de tratamento, os problemas que se colocam relacionam-se, essencialmente, com aspectos de segurança e com as resistências aos fármacos utilizados. Os dados sobre a segurança e a eficácia dos fármacos anti-maláricos na gravidez são escassos (OMS, 2006), o que faz com que prescrição seja feita com base na presunção de segurança proveniente do seu uso prolongado (Ward *et al*, 2007). É de salientar também que, quanto mais recente for o fármaco, mais eficaz é, mas menor é o conhecimento sobre o seu perfil de segurança (Whitty *et al*, 2005). Para além disto, o tratamento da malária na gravidez também deve considerar as alterações fisiológicas que ocorrem a nível orgânico nesta altura. Estas

alterações condicionam modificações na farmacocinética e na concentração plasmática dos anti-maláricos, o que conduz a dosagens incorrectas. Por sua vez, os erros de dosagem podem provocar efeitos tóxicos maternos e fetais, falências terapêuticas e aumento das resistências (Ward *et al*, 2007).

**TABELA 11: Dados sobre utilização de anti-maláricos na gravidez**

<b>Fármacos</b>	<b>Propriedades farmacocinéticas</b>	<b>Comentários sobre utilização na gravidez humana</b>
<b>4-aminoquinolinas</b>		
Cloroquina	Poucos dados na gravidez; semi-vida longa (mais de 25 dias); clearance aumentada; atravessa a placenta.	Considerada segura em todos os trimestres. Relatos pré-clínicos de embriotoxicidade, não confirmados pela experiência de mais de 60 anos de utilização na gravidez humana.
Amodiaquina	Sem dados na gravidez; semi-vida do metabolito entre 2 e 7 dias	Fracamente mutagénica e indutora de efeitos tóxicos a nível da medula óssea em ratos. Publicações recentes sugerem segurança nos 2º e 3º trimestres.
Piperaquina	Sem dados na gravidez; semi-vida longa (mais de 25 dias)	Não há dados pré-clínicos fidedignos, mas a toxicidade reprodutiva está a ser estudada como parte da combinação com dihidroartemisinina.
<b>Metanóis da quinolina</b>		
Mefloquina	Concentrações reduzidas na gravidez; semi-vida longa (7-25 dias)	Malformações esqueléticas e musculares em animais. Mais de 1000 casos de exposição durante a gravidez: um estudo (Nosten <i>et al</i> , 1999) reportou um aumento no número de nados-mortos, mas esta observação não foi confirmada em estudos posteriores (Nosten <i>et al</i> ,



		2006). Recomendada para utilização profiláctica em mulheres grávidas.
Halofantrina	Sem dados na gravidez	Efeitos embriotóxicos e anormalidades esqueléticas em doses de 60-120 mg/Kg/dia no 1º trimestre
Lumefantrina	Concentrações reduzidas na gravidez; semi-vida entre 2 e 7 dias	Sem toxicidade em animais. Só disponível em combinação com artemether, duas vezes por dia durante 3 dias, associado a ingestão de gorduras.
<b>Antifolatos</b>		
Sulfadoxina-pirimetamina	Sem dados farmacocinéticos; semi-vida da sulfadoxina longa (7-25 dias)	Embriotóxico em doses elevadas em ensaios com ratos.
Clorproguanil-dapsona	Sem dados farmacocinéticos; semi-vida curta (8 horas-2 dias) do proguanil (análogo do clorproguanil); biotransformação reduzida na gravidez; semi-vida de 2-7 dias	Dapsona não é teratogénica, mas causa anemia hemolítica. Cicloguanil é tóxico na fase de clivagem do ovo. Há preocupações relativamente à toxicidade da dapsona, se a dose tiver de ser aumentada devido à diminuição da biotransformação do cicloguanil.
Atovaquona-proguanil	Diminuição das concentrações plasmáticas.	Não causou alterações em estudos animais. É muito caro.
<b>Outros</b>		
Artemisininas	Diminuição das concentrações plasmáticas; semi-vida muito curta (menos de 8 horas)	Embriotóxicos e teratogénicos em ratos e coelhos e letais para embriões de primatas não-humanos em doses próximas das doses terapêuticas. A janela de susceptibilidade é o primeiro trimestre, correspondente a 2-6 semanas na gravidez humana. As implicações para o seu uso em humanos ainda são pouco claras. Há dados de segurança disponíveis de mais de 1000 exposições documentadas nos 2º e 3º trimestres. No 1º trimestre, os dados são limitados.

Quinino	Poucos dados na malária não complicada; na malária complicada, há evidência de diminuição do volume de distribuição e de aumento da velocidade de eliminação	Relatos de genotoxicidade em ratos. Estes dados não foram confirmados, noutros animais, não se tendo verificado nenhuma alteração a nível fetal. É considerado seguro na gravidez.
---------	--	--

Adaptado de Ward SA, Sevene EJP, Hastings IM, Nosten F, McGready R. 2007; 7: 136-144)

Assim, o tratamento da malária na gravidez deve assentar em três parâmetros: gravidade da malária, padrão de resistência e segurança do fármaco. Todavia, nunca se deve perder a perspectiva de que a malária na gravidez é bastante perigosa tanto para a mãe como para o feto, daí que se deva tratar esta infecção com um fármaco eficaz que elimine os parasitas o mais rapidamente possível, analisando sempre o risco e o benefício materno-fetal.

Os fármacos potencialmente úteis na malária da grávida têm algumas particularidades que merecem ser abordadas. O quinino é considerado seguro e é o fármaco mais eficaz dos utilizados no tratamento da malária contraída no primeiro trimestre de gravidez (OMS, 2006), mas pode aumentar o risco de parto pré-termo, por efeitos no músculo liso (Whitty *et al*, 2005), e a secreção de insulina, podendo conduzir a situações de hipoglicémia, quer materna quer fetal (Griffith *et al*, 2007), cuja incidência aumenta no segundo e terceiro trimestres. A cloroquina atravessa a placenta, mas é considerada segura. No entanto, não é uma escolha adequada devido à elevada prevalência de resistências no *Plasmodium falciparum*. A amodiaquina é considerada segura para utilização na gravidez, porém, apresenta o mesmo problema de resistências da cloroquina. A sulfadoxina-pirimetamina, apesar dos receios teóricos relativos às suas propriedades anti-folatos, não apresenta maior incidência de defeitos do tubo neural (Whitty *et al*, 2005). Contudo, existem relatos de resistência a esta combinação. Relativamente à combinação clorproguanil-dapsona, existem preocupações relativamente à dapsona (Brabin *et al*, 2004), já que o clorproguanil é considerado um dos anti-maláricos mais seguros, estando esta associação a ser estudada. A mefloquina é utilizada em profilaxia e tratamento, existindo preocupações teóricas relativas à sua utilização no

primeiro trimestre e ao aumento do número de nados-mortos (Taylor *et al*, 2004). A combinação atovaquona-proguanil ainda está pouco estudada; todavia, Mcgready *et al* (2003) afirmam que a combinação da atovaquona-proguanil com o artesunato é bem tolerada e não apresenta evidência de toxicidade para a mãe e para o feto. Relativamente aos derivados da artemisinina, são considerados seguros no segundo e terceiro trimestres da gravidez e estão indicados como tratamento de primeira linha nestes períodos, devido ao risco de hipoglicemia e ao tempo de tratamento longo do quinino (OMS, 2006). No entanto, estão contra-indicados no primeiro trimestre (excepto se não existirem alternativas), por causa dos seus efeitos adversos: reabsorção fetal, inibição específica da eritropoiese e malformações fetais (Nosten *et al*, 2007). Existem, ainda, as preocupações já explicitadas acerca do fármaco acompanhante. Alguns antibióticos também são usados para o tratamento da malária. A tetraciclina e a doxiciclina estão contra-indicadas (Griffith *et al*, 2007), mas a clindamicina é segura para uso durante a gravidez (Whitty *et al*, 2006). A azitromicina teve bons resultados *in vitro*, mas os resultados *in vivo* foram decepcionantes (Ward *et al*, 2007). Resumindo, considerando os dados apresentados, o tratamento da malária não grave por *Plasmodium falciparum* na gravidez deve ser o seguinte: no primeiro trimestre, administrar, por via oral, quinino seguido de clindamicina durante 7 dias; utilizar uma combinação baseada em derivados da artemisinina (ACT) caso seja o único tratamento disponível. No segundo e terceiro trimestres, administrar ACT, comprovadamente eficaz no país/região onde ocorreu o episódio [artemether-lumefantrina (durante um período mais alargado do que o regime normal de 3 dias normalmente recomendado para este fármaco) ou artesunato-mefloquina], artesunato seguido de clindamicina durante 7 dias ou quinino, seguido de clindamicina durante os mesmos 7 dias - evidência baseada em estudos observacionais e em opiniões de especialistas ou consensos (OMS, 2006). Quando estes últimos tratamentos não estiverem disponíveis, pode tratar-se a infecção recorrendo a atovaquona-proguanil ou à mefloquina (Griffith *et al*,

2007). Existe, também, um estudo que afirma a eficácia da associação dihidroartemisinina-piperaquina como tratamento de salvação na malária causada por *Plasmodium falciparum* multi-resistente (Rijken *et al*, 2008).

Abordando, ainda, a malária grave, importa referir, mais uma vez, que, nesta situação, a prioridade absoluta é conseguir níveis orgânicos adequados de um fármaco eficaz o mais rapidamente possível (Whitty *et al*, 2005). As mulheres grávidas estão mais susceptíveis a desenvolverem malária severa no segundo e terceiro trimestres, muitas vezes complicada por hipoglicémia (com risco de recorrência se a doente for tratada com quinino), edema pulmonar, infecções bacterianas pós-parto e anemia hemolítica (OMS, 2006). A mortalidade provocada por estas complicações também é maior nas grávidas. O tratamento desta condição deve ser feito recorrendo a anti-maláricos administrados por via parentérica, sendo que a primeira dose deve ser uma dose de impregnação (Whitty *et al*, 2006). Os fármacos a utilizar são os derivados da artemisinina (artesanato e artemether) e o quinino. O quinino pode ser utilizado no primeiro trimestre da gravidez, já que o risco de hipoglicémia recorrente é menor e tendo em conta as dúvidas relativas à segurança dos derivados da artemisinina; contudo, o benefício da utilização de artesunato nesta situação suplanta este risco, daí que estes fármacos também sejam recomendados para aplicação nesta situação específica (OMS, 2006). No segundo e terceiro trimestres, os fármacos a administrar são os derivados da artemisinina, que têm a vantagem adicional de apresentarem um maior velocidade de eliminação parasitária. Em última análise, a extracção fetal deve ser considerada. A anemia hemolítica deve ser tratada com transfusões e suplementos de ácido fólico.

Até agora, apenas se descreveu a terapêutica da malária na gravidez provocada por *Plasmodium falciparum*. Todavia, também é importante referir o tratamento da malária provocada por outras espécies patogénicas (*Plasmodium vivax*, *ovale* e *malariae*). A infecção por *Plasmodium vivax* pode causar algum grau de anemia, susceptível de se tornar severa se

não for tratada, e restrição do crescimento intra-uterino (Nosten *et al*, 1999). O fármaco de eleição, neste caso, é a cloroquina, visto que os parasitas se mantêm sensíveis a este medicamento, com excepção de algumas regiões da Oceânia, Sudeste Asiático e, possivelmente, Índia (Whitty *et al*, 2005). Nestas zonas, os fármacos que podem ser usados são a amodiaquina, a mefloquina e o quinino (OMS, 2006). O principal problema nesta infecção, assim como na infecção por *Plasmodium ovale*, é a formação de hipnozoítos, já que a primaquina, que só é eficaz se administrada em doses elevadas durante 15 dias, está contraindicada durante a gravidez e aleitamento (Coldren *et al*, 2007). Desta forma, as recidivas devem ser prevenidas com recurso a doses profilácticas de cloroquina durante a gravidez e até ao parto, fazendo tratamento com primaquina após algumas semanas de amamentação e após confirmar a ausência de deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase.

### **Terapêutica da malária no infectado VIH**

A interacção complexa entre a malária e o VIH é cada vez mais aparente e melhor conhecida (Eddlestone *et al*, 2008), causando morbidade e mortalidade substancial, daí que até a mais pequena relação entre estas duas patologias pode ter um impacto muito intenso em termos de Saúde Pública (Kaplan *et al*, 2009). As duas infecções parecem interagir, com consequências nefastas para o doente. A co-infecção pode acelerar a disseminação de ambas as doenças (Abu-Raddad *et al*, 2006). A malária causada pelo *Plasmodium falciparum* aumenta a carga viral do VIH, que se mantêm mesmo após o fim do tratamento anti-malárico (Kublin *et al*, 2005), com a agravante de que esta interacção parece aumentar a transmissibilidade do VIH (Abu-Raddad *et al*, 2006). Os mecanismos pelos quais este aumento ocorre são, essencialmente, o aumento da replicação vírica, sobre-regulação dos receptores para o VIH e a activação das células dendríticas (Froebel *et al*, 2004). A malária também aparenta diminuir a contagem de linfócitos CD4+, observação importante pelo facto

de influenciar o estadiamento da doença e poder conduzir a alterações desnecessárias do esquema terapêutico anti-retrovírico (Bretlinger *et al*, 2007). Por outro lado, a infecção VIH parece aumentar a incidência e a gravidade da malária (Eddlestone *et al*, 2008), sendo que esta situação se relaciona com o défice imunitário que as pessoas infectadas possuem, com maior risco em doentes não imunes (Grimwade *et al*, 2004). A malária relacionada com o VIH, nas suas zonas endémicas, tem maior impacto que as infecções criptocóccicas e pneumocóccicas, herpes zoster, toxoplasmose e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (Holmes *et al*, 2003).

A malária também provoca alterações na grávida infectada por VIH. Está associada a um aumento da expressão dos receptores CCR5 a nível dos macrófagos placentares (Kaplan *et al*, 2009) e da carga viral no sangue e leite materno (Whitty *et al*, 2005), havendo a suspeita de que estas condicionantes possam aumentar a probabilidade de transmissão vertical do VIH. Por outro lado, as grávidas com VIH aparentam ter maior propensão para contrair malária e para a existência de maior carga parasitária (van Eijk *et al*, 2003). A presença de infecção VIH também complica o diagnóstico de malária como causa de anemia, já que tanto o vírus como a terapêutica anti-retrovírica poderão ser causas de anemia, e o seu tratamento (Whitty *et al*, 2005).

Para além das interações entre os agentes etiológicos de ambas as infecções, importa referir as interações entre os fármacos utilizados no tratamento da malária e do VIH, apresentados na tabela 12.

**TABELA 12: Interações entre fármacos anti-maláricos, antiretrovirais e outros utilizados frequentemente no tratamento de doentes portadores de**

**VII**

Anti-maláricos	Antiretrovirais e outros medicamentos	Interações entre fármacos
Amodiaquina	Efavirenz	Diminuição do metabolismo da amodiaquina como resultado da inibição do CYP2C8; maior probabilidade de toxicidade hepática e hematológica relacionada com a amodiaquina
	Saquinavir	
	Lopinavir	
	Tipranavir	
Artemisininas	Cetoconazol	Antagonismo observado <i>in vitro</i> ; significado clínico desconhecido
Atovaquona	Atazanavir	A combinação pode diminuir os níveis de atovaquona; significado clínico desconhecido
	Lopinavir	
	Rifampina	
	Ritonavir	
	Tipranavir	
	Zidovudine	Diminui <i>clearance</i> oral da zidovudina; significado clínico desconhecido
Dapsona	Rifampina	Diminui os níveis de dapsona
	Estavudina	Pode aumentar o risco de neuropatia periférica
	Cotrimoxazol	Pode aumentar os níveis de dapsona
Doxiciclina (hidroclorido)	Rifampina	Pode aumentar os níveis de doxiciclina
Halofantrina (hidroclorido)	Inibidores da protease	Os efeitos dos antiretrovirais no

	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos	citocromo P450 3A4 podem inibir o metabolismo da halofantrina com toxicidade cardiovascular significativa
Lumefantrina	Inibidores da protease Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos	Controversa: em teoria, a combinação pode prolongar o intervalo QT, o que levou a que os fabricantes recomendassem que os fármacos não fossem combinados. No entanto, a OMS refutou esta recomendação por não estar baseada em evidências
Proguanil (hidroclorido)	Ritonavir	O ritonavir pode inibir a conversão do proguanil em cicloguanil; significado clínico desconhecido
Quinino	Ritonavir Delavirdina Inibidores da protease “boosted” pelo ritonavir	Os níveis de quinino podem estar aumentados pela inibição do citocromo P450 3A4 provocada pelos antiretrovirais. Risco de toxicidade cardíaca (prolongamento do intervalo QT)
	Nevirapina Efavirenz	Indução da actividade do citocromo P450 3A4 pode diminuir os níveis de quinino para níveis subterapêuticos
	Rifampina	Aumento da clearance do quinino, que origina um risco 5 vezes superior de recrudescência



Sulfadoxina-pirimetamina	Cotrimoxazol	após o tratamento
	Zidovudina	A combinação pode aumentar o risco de toxicidade medular
	Cotrimoxazol	Resistência cruzada entre a pirimetamina e o trimetoprim

Adaptado de Brentlinger PE, Behrens CB, Kublin JG. 2007; 167(17): 1827-1836

Em termos de tratamento propriamente dito, importa referir que, devido aos motivos explicitados anteriormente (aumento da carga parasitária e redução da imunidade do hospedeiro), a falência terapêutica é possível nos casos de co-infecção malária/VIH. Para além disto, o tratamento, nestes casos, deve ser feito em ambiente hospitalar, pelo perigo de desenvolvimento rápido de malária grave (Kaplan *et al*, 2009). Os doentes infectados com VIH, segundo a OMS, devem fazer profilaxia das infecções oportunistas com cotrimoxazol, sendo que este fármaco não deve ser utilizado em simultâneo com a sulfadoxina-pirimetamina, graças ao maior risco de efeitos adversos e à possibilidade de resistências cruzadas (OMS, 2006). Assim, o tratamento em doentes portadores de VIH que contraíam malária deve ser feito com os fármacos recomendados para o tratamento desta infecção na população em geral, isto é, tendo em conta o conhecimento científico mais recente, as combinações baseadas em derivados da artemisinina (OMS, 2006).

Recentemente, foi proposto que alguns anti-retrovirais pudessem ter actividade contra o *Plasmodium falciparum*.. De todos estes medicamentos, os que se afiguram como mais promissores são os inibidores da protease, que aparentam ter efeito sobre o parasita, por inibição de plasmepsinas, durante a sua fase eritrocítica (Parikh *et al*, 2005). Hobbs *et al* (2009) publicaram um artigo em que afirmam que estes fármacos (principalmente o lopinavir, o saquinavir e o ritonavir) poderão ter actividade sobre o parasita durante a sua fase pré-eritrocítica, sendo que o lopinavir aparenta actuar durante a fase intra-hepática do desenvolvimento parasitário.

## Conclusão

Para concluir este trabalho, importa salientar algumas das particularidades do tratamento da malária.

Nas formas não complicadas da doença, em primeiro lugar, é fundamental referir que as resistências aos fármacos têm um impacto extremamente danoso aquando da intervenção nos doentes afectados por esta doença. As alterações parasitárias que provocam o aparecimento dessas resistências devem ser alvo de pesquisa mais aprofundada, de forma a esclarecer, de forma inequívoca, quais os mecanismos que levam à falência terapêutica. Também devem ser implementadas metodologias de actuação que procurem diminuir o surgimento de resistências e minimizar as já existentes. A estratégia terapêutica mais adequada contra o *Plasmodium falciparum* envolve a combinação de fármacos, cujos objectivos são, primeiramente, a diminuição das resistências, em segundo lugar, a possibilidade de utilização de doses menores de cada fármaco e, deste modo, diminuir a incidência de reacções adversas e, finalmente, a obtenção de maior eficácia na eliminação da infecção. As combinações que melhor cumprem estes objectivos são as baseadas em derivados da artemisinina. A OMS recomenda-os como terapêutica de primeira linha, mas existem alguns problemas relativos à sua utilização. Em primeiro lugar, estes fármacos são muito dispendiosos, o que dificulta a sua compra nos países em que, efectivamente, são mais necessários. Para além disso, a sua distribuição nos países com maior número de infecções por *Plasmodium* não é a mais eficiente. Estas situações complicam muito a acessibilidade e a utilização correcta destes anti-palúdicos nos países onde são mais necessários, o que deveria constituir uma preocupação *major* para as organizações e indivíduos com responsabilidades de decisão no tratamento desta infecção, de forma a promover mecanismos e programas que os tornem mais acessíveis às populações que deles necessitam [como, por exemplo, o investimento na investigação de formulações com maior prazo de validade ou o aumento da

aposta em fármacos/formulações que possam ser usados por via oral ou rectal – supositórios – e cuja administração possa ser feita no domicílio dos doentes mal se iniciem os sintomas de malária (*home-based management*)]. Nesta altura, é fundamental afirmar, convictamente, que critérios economicistas nunca devem interferir na utilização do melhor tratamento possível, já que a vida humana é um bem superior. Finalmente, abordando a realidade portuguesa, é importante referir que as combinações baseadas em derivados da artemisinina não estão muito difundidas em Portugal, sendo que, no mercado português, apenas existem as associações artemether-lumefantrina e artesunato-mefloquina (introduzida mais recentemente no mercado português). Esta situação talvez se deva ao seu preço elevado, o que pode inibir os serviços de saúde de as comprarem, assim como ao facto de outros fármacos já estarem mais difundidos e serem conhecidos pelos clínicos, tais como o quinino, a mefloquina e a atovaquona-proguanil. Apesar destas duas últimas combinações, até agora, terem sido aconselhadas no tratamento da malária em Portugal, existe a possibilidade de falência terapêutica à medida que os casos da doença aumentem no território nacional (pelos motivos indicados na Introdução) e, por isso, será importante ponderar, mais aprofundadamente, a utilização em Portugal dos derivados da artemisinina disponíveis ou, pelo menos, mantê-los em reserva para o caso de a sua prescrição ser necessária. Em termos do tratamento utilizado para combater as restantes espécies de *Plasmodium*, a cloroquina seguida de primaquina (para os parasitas que desenvolvem hipnozoítos) continua a ser a terapêutica mais eficaz, porventura pelo facto de as infecções por estes agentes serem menos frequentes do que as provocadas pelo *Plasmodium falciparum*. Todavia, a resistência à cloroquina começa a surgir no *Plasmodium vivax*, o que implica uma reflexão acerca desta abordagem. Para terminar, é essencial referir que a pesquisa de novos fármacos e novas estratégias terapêuticas são extremamente importantes, porquanto não se deve esperar pelo surgimento de resistências para investir na pesquisa de outros agentes farmacológicos. Deste modo, o arsenal terapêutico deve ser constantemente actualizado para

que, em caso de necessidade, existam fármacos de segunda e terceira linha eficazes e disponíveis para utilização imediata.

Em relação à malária grave, importa reforçar que esta é uma situação que deve ser identificada e tratada o mais rápida e eficazmente possível. É fundamental, durante a avaliação de uma suspeita de malária grave, despistar a existência de outras condições médicas que possam apresentar-se com clínica semelhante à da malária grave. O médico deve preocupar-se, primeiramente, em manter o doente vivo, devendo iniciar o mais cedo possível a terapêutica anti-malárica. Os fármacos utilizados actualmente no tratamento anti-parasitário são eficazes, sendo que a sua administração deve efectuar-se sempre por via parentérica. Outras medidas têm sido estudadas e aplicadas com algum sucesso, como, por exemplo, os supositórios de artemisininas, que permitem o início precoce do tratamento em zonas remotas. Apesar de tudo isto, a mortalidade em casos tratados adequadamente é elevada, daí que seja necessário procurar outras abordagens, como o estudo de novas terapêuticas adjuvantes e o aprofundamento do estudo (para uma melhor utilização) das já conhecidas. Outros tipos de tratamento anti-microbiano, como as combinações baseadas em antibióticos, têm justificação clínica e podem ajudar na redução da mortalidade por eliminarem a possibilidade de infecções bacterianas concomitantes se desenvolverem sem tratamento; no entanto, esta possibilidade necessita de estudos mais aprofundados, dadas as dúvidas relativamente ao seu emprego e que necessitam de esclarecimento. Por fim, o aparecimento de percentagens elevadas de malária grave causada por *Plasmodium vivax* é um dado novo e relevante, que deve levar à implementação de investigação adequada.

A terapêutica da malária em crianças é outro tema em que ainda existe um longo caminho a percorrer no sentido de otimizar o tratamento desta população. Este grupo etário é muito afectado pela doença e merece o máximo do nosso empenho, enquanto profissionais de saúde, de forma a reduzir a elevada taxa de mortalidade infantil por malária. A verdade é que

não há estudos suficientes acerca da terapêutica da malária na população pediátrica, daí ser importante estudar e adequar as doses dos fármacos a utilizar e analisar mais aprofundadamente a relevância dos derivados da artemisinina e as combinações neles baseadas, de forma a melhorar a intervenção médica nestas infecções. Também interessa analisar com mais pormenor a utilidade da administração rectal de medicamentos, não só pelos mesmos motivos que nos adultos mas também pelo facto de, nas crianças, haver maior tendência à regurgitação e ao vómito. Como foi demonstrado ao longo deste trabalho, os fármacos que aparentam ter melhores resultados, quando utilizados por esta via, são os derivados de artemisinina, o que os torna ainda mais importantes no contexto pediátrico. O facto de as crianças vomitarem e regurgitarem os fármacos anti-maláricos com maior frequência leva à necessidade de alertar os familiares (particularmente as mães) acerca da importância de administrar adequadamente os medicamentos e para a necessidade de dar outra dose imediatamente após a expulsão do conteúdo gástrico. Finalmente, de modo a tentar diminuir a mortalidade provocada por malária grave, as terapêuticas adjuvantes, tal como nos adultos, devem ser alvo de reflexão e estudo adequados.

Na gravidez, é essencial que haja uma actuação rápida e eficaz, o que leva à conclusão de que o tratamento nunca deve ser adiado por questões de segurança. Todavia, os riscos e os benefícios da aplicação de determinado fármaco devem ser sempre equacionados. Os dados sobre os fármacos usados no tratamento da malária na gravidez são escassos. Assim sendo, são necessários estudos que permitam uma avaliação mais correcta dos seus efeitos, a criação de esquemas terapêuticos o mais eficazes e seguros possível e um melhor conhecimento das dosagens adequadas para as mulheres grávidas, já que o desconhecimento deste factor, por força das alterações fisiológicas que ocorrem no organismo da mulher neste período, pode levar ao desenvolvimento de resistências e à aplicação de doses sub-óptimas dos medicamentos em causa. Por outro lado, é essencial ter sempre em mente que é o primeiro

trimestre aquele que maior risco de efeitos fetais apresenta. Nesta perspectiva, é crucial esclarecer a data da última menstruação, porquanto a imprecisão relativa à duração da gravidez pode levar a que as mulheres e os seus embriões sejam inadvertidamente expostos a fármacos potencialmente nocivos durante este período. Quanto à problemática da infecção neonatal, viu-se que a transmissão materno-fetal só ocorre durante o parto e, por isso, para além de todas as medidas já apresentadas, apesar de a transmissão apenas ocorrer num número reduzido de partos, a utilização de um fármaco que elimine rapidamente o maior número de parasitas desde o início até ao fim do trabalho de parto (como, por exemplo, um derivado da artemisinina) poderia, eventualmente, trazer benefícios. No entanto, esta hipótese, para ser validada, terá que ser avaliada em estudos apropriados.

Finalmente, como se depreende da exposição feita, a infecção por *Plasmodium* num doente portador do VIH ou com SIDA merece um cuidado bastante atento. Em primeiro lugar, as duas infecções interagem, causando efeitos muito mais danosos à pessoa que delas sofre. Esta condicionante implica que estes doentes sejam tratados com o máximo de cuidado e atenção. Por outro lado, as interacções farmacológicas entre os medicamentos utilizados para o tratamento de ambas as patologias são uma fonte de preocupação. Assim, os esquemas terapêuticos anti-maláricos devem ter em conta a medicação antiretroviral que está a ser feita pelo doente, de forma a evitar reacções adversas que poderão não só complicar o diagnóstico como agravar um prognóstico que, só por si, já é menos positivo. Para além disso, importa mencionar que as orientações diagnósticas relativas ao VIH/SIDA, por norma, não consideram a malária como doença causadora de alterações como anemia, alterações respiratórias, sintomas gastro-intestinais, patologia neurológica e acidose láctica no doente portador do VIH. Esta situação deveria ser alterada, de modo a incluir a malária, uma doença grave e com consequências sérias para o infectado por VIH, no diagnóstico diferencial destas alterações. Finalmente, a investigação sobre a actividade dos inibidores da protease nas fases

pré-eritrocitária e eritrocitária do parasita podem abrir novas portas ao tratamento da malária em infectados com VIH e não só, visto que os fármacos que actuam no fígado podem abrir novas perspectivas relativamente ao tratamento das formas hepáticas da doença. O aprofundamento desta investigação é essencial e terá, com certeza, grande impacto e utilidade, pelo facto de se poder vir a encontrar uma alternativa à primaquina.

## **Bibliografia**

**ABU-RADDAD** LJ, Patnaik P, Kublin JG. Dual infection with HIV and malaria fuel the spread of both diseases in Sub-Saharan Africa. *Science* 2006;314(5805):1603-1606

**ADJUIK** M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N, 2004. International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 363: 9–17.

**ANYA** SE. Seasonal variation in the risk and causes of maternal death in the Gambia: malaria appears to be an important factor. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 70(5): 510–513.

**BARNES** KI, Little F, Smith PJ, Evans A, Watkins WM, White NJ, 2006. Sulfadoxine-pyrimethamine pharmacokinetics in malaria: pediatric dosing implications. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 80: 582–596.

**BEESON** JG, Brown GV. *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes demonstrate dual specificity for adhesion to hyaluronic acid and chondroitin sulfate A and have distinct adhesive properties. *Journal of Infectious Diseases* 2004;189(2):169–179

**BEESON** JG, Cooke BM, Rowe JA, Rogerson SJ. Expanding the paradigms of placental malaria. *Trends of Parasitology* 2002;18(4):145– 147)



**BIR N**, Yazdani SS, Avril M, Layez C, Gysin J, Chitnis CE. Immunogenicity of Duffy binding-like domains that bind chondroitin sulfate A and protection against pregnancy-associated malaria. *Infection and Immunity* 2006; 74(10): 5955-5963

**BOSMAN A**, Mendis KN. A major transition in malaria treatment: the adoption and deployment of artemisinin-based combination therapies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 77(6): 193-197

**BRABIN BJ**, Eggelte TA, Parise M, Verhoeff F. Dapsone therapy for malaria during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Drug Safety* 2004; 27(9): 633-648

**BRENTLINGER PE**, Behrens CB, Kublin JG. Challenges in the prevention, diagnosis, and treatment of Malaria in Human Immunodeficiency Virus-infected adults in Sub-Saharan Africa. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167(17): 1827-1836

**CARRARA VI**, Sirilak S, Thonglairuam J, Rojanawatsirivet C, Proux S, Gilbos V, Brockman A, Ashley EA, McGready R, Krudsood S, Leemingsawat S, Looareesuwan S, Singhasivanon P, White N, Nosten F, 2006. Deployment of early diagnosis and mefloquine-artesunate treatment of falciparum malaria in Thailand: the Tak Malaria Initiative. *Public Library of Science Medicine* 3: e183

**CHITNIS CE**, Sharma A. Targeting the *Plasmodium vivax* Duffy-binding protein. *Trends in Parasitology* 2008; 24 (1): 29-34

**COLDREN RL**, Jongsakul K, Vayakornvichit S, Noedl H, Fukuda MM. Apparent relapse of imported *Plasmodium ovale* malaria in a pregnant woman. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 77(5): 992-994

**DAY N**, Dondorp AM. The management of patients with severe malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 77(6 Suppl): 29-35

**DONDORP A**, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomized trial. *Lancet* 2005; 366(9487): 717-725

**DONDORP AM**, Silamut K, Charunwatthana P, Chuasuwanchai S, Ruangveerayut R, Krintratun S, White NJ, Ho M, Day NPJ. Levamisole inhibits sequestration of infected red blood cells in patients with falciparum malaria. *The Journal of Infectious Diseases* 2007; 196: 460–466.

**DURRANI N**, Leslie T, Rahim S, Graham K, Ahmad F, Rowland M, 2005. Efficacy of combination therapy with artesunate plus amodiaquine compared to monotherapy with chloroquine, amodiaquine or sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* in Afghanistan. *Tropical Medicine and International Health* 10: 521–529.

**EDDLESTONE M**, Davidson R, Brent A, Wilkinson R, *Oxford Handbook of Tropical Medicine*, 3ª edição, 2008, Oxford University Press, pp. 32-65

**FROEBEL** K, Howard W, Schaefer JR, et al. Activation by malaria antigens renders mononuclear cells susceptible to HIV infection and reactivates replication of endogenous HIV in cells from HIV-infected adults. *Parasite Immunology* 2004;26(5):213-217

**GERMANO** N, Mendonça RP, Murinello A. Adequação dos fármacos antimaláricos na quimioprofilaxia e tratamento da malária em países não endêmicos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* 2005; 12: 165-170

**GINSBERG** G et al. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics* 2004, 113(4 Suppl):973–983

**GREENWOOD** BM, Bojang K, Whitty CJM, Targett GAT. Malaria. *Lancet* 2005; 365: 1487–1498

**GREENWOOD** BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SH, Alonso PL, Collins FH, Duffy PE. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *The Journal of Clinical Investigation* 2008; 118(4): 1266-1276

**GRIFFITH** KS, Lewis LS, Mali S, et al. Treatment of Malaria in the United States: a systematic review. *The Journal of the American Medical Association* 2007; 297(20): 2264-2277

**GRIMWADE** K, French N, Mbatha DD, et al. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 2004;18:547—54

**WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Guidelines for the Treatment of Malaria, 2006, Geneva.

**HIEN TT, Dolecek C, Mai PP, et al.** Dihydroartemisinin-piperaquine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam: randomised clinical trial. *Lancet* 2004; 363: 18–22

**HOBBS CV, Voza T, Coppa A, Kirmse B, Marsh K, Borkowsky W, Sinnis P.** HIV protease inhibitors inhibit the development of preerythrocytic-stage *Plasmodium* parasites. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199: 134-141

**HOLMES CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg K.** Review of human immunodeficiency virus type 1–related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(5):652-662

**KALLANDER K, Nsungwa-Sabiiti J.** Home-based management of malaria in the era of urbanization. *Lancet* 2009; 373: 1582-1584

**KAPLAN JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A.** Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* (Centers for Disease Control) 2009; 10; 58(RR-4): 1-207

**KREMSNER** PG, Krishna S. Antimalarial combinations. *Lancet* 2004; 364: 285–294

**KUBLIN** JG, Patnaik P, Jere CS, et al. Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 365(9455): 233-240

**MAITLAND** K, Nadel S, Pollard AJ, Williams TN, Newton CRJC, Levin M. Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom. *British Medical Journal* 2005; 331: 337-343

**MCGREADY** R, Keo NK, Villegas L, White NJ, Looareesuwan S, Nosten F. Artesunate-atovaquone-proguanil rescue treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy: a preliminary report. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2003; 97; 592-594

**MCGREADY** R, Stepniewska K, Edstein MD, et al. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 59; 545-552

**Medicines for Malaria Venture Annual Report 2008** ([www.mmv.org](http://www.mmv.org), consultado no dia 30/01/2010)

**MEHTA** PN. Malaria. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com) (consultado no dia 31/12/2009)

**MUTHUSAMY** A, Achur RN, Bhavanandan VP, Fouda GG, Taylor DW, Gowda DC. *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes adhere both in the intervillous space and on

the villous surface of human placenta by binding to the low-sulfated chondroitin sulfate proteoglycan receptor. *American Journal of Pathology* 2004;164(6):2013–2025

**NOEDL H**, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fuduka MM. Evidence of artemisinin-resistant malaria in Western Cambodia. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 2619-2620.

**NOEDL H**. ABC – antibiotic-based combinations for the treatment of severe malaria?. *Trends in Parasitology* 2009; 25(12): 540-544

**NOSTEN F**, McGready R, d’Alessandro U, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Current Drug Safety* 2006; 1: 1–12.

**NOSTEN F**, McGready R, Simpson JA, et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet* 1999; 354(9178): 546-549

**NOSTEN F**, Vincenti M, Simpson J, et al. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 28: 808–15.

**NOSTEN F**, White NJ. Artemisinin-based Combination Treatment of Falciparum Malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 77(6): 181-192

**NTOUMI F**, Kwiatkowski DP, Diakité M, Mutabingwa TK, Duffy PE. New interventions for malaria: mining the human and parasite genomes. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 77(6 Suppl): 270-5

**OGUARIRI** RM, Borrmann S, Klinkert MQ, Kremsner PG, Kun JF. High prevalence of human antibodies to recombinant Duffy binding-like alpha domains of the *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte membrane protein 1 in semi-immune adults compared to that in nonimmune children. *Infection and Immunity* 2001; 69 (12): 7603-7609

**OLLIARO** P, Wells TNC. The Global Portfolio of New Antimalarial Medicines Under Development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009; 85 (6): 584-595

**OSEI-AKOTO** A, Orton L, Owusu-Ofori SP. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD004529

**OYAKHIROME** S, Issifou S, Pongratz P, Barondi F, Ramharter M, Kun JF, Missinou MA, Lell B, Kremsner PG. Randomized controlled trial of fosmidomycin-clindamycin versus sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; 51 (5): 1869-1871

**PARIKH** S, Gut J, Istvan E, Goldberg DE, Havlir DV, Rosenthal PJ. Antimalarial activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49: 2983-2985

**PRICE** RN, Douglas NM, Anstey NM. New developments in *Plasmodium vivax* malaria: severe disease and the rise of chloroquine resistance. *Current Opinion Infectious Diseases* 2009; 22(5): 430-435.

**RATHOD** PK, McErlean T, Lee P-C. Variations in frequencies of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1997; 94: 9389–9393.

**RIDDLE** MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL, 2002. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 34: 1192–1198.

**RIJKEN** MJ, McGready R, Boel ME, Barends M, Proux S, Pimanpanarak M, Singhasivanon P, Nosten F. Dihydroartemisinin-Piperaquine Rescue Treatment of Multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* Malaria in Pregnancy: A Preliminary Report. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2008; 78(4); 543-545

**SANTOS** CS, Brito MJ, Varandas L. Malária – Protocolo Diagnóstico e Terapêutico. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2006; 37(5): 205-209

**SEIXAS** E, Gozzelino R, Chora A, Ferreira A, Silva G, Larsen R, Rebelo S, Penido C, Smith NR, Coutinho A, Soares MP. Heme oxygenase-1 affords protection against noncerebral forms of severe malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2009; 106(37): 15837-15842

**SHARROCK** WW, Suwanarusk R, Lek-Uthai U, Edstein MD, Kosaisavee V, Travers T, Jaidee A, Sriprawat K, Price RN, Nosten F, Russell B. *Plasmodium vivax* trophozoites insensitive to chloroquine. *Malaria Journal* 2008 27; 7: 94.



**SHULMAN CE**, Dorman EK. Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2003;97:30– 35

**SNOW RW**, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI.. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2005; 434: 214–217

**TAYLOR WR**, White NJ, 2004. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety* 27: 25–61

**TEKA H**, Petros B, Yamuah L, Tesfaye G, Elhassan I, Muchohi S, Kokwaro G, Aseffa A, Engers H. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Debre Zeit, Ethiopia. *Malaria Journal* 2008 29; 7: 220.

**TOOVEY S**, Jamieson A. Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated falciparum malaria with co-artemether. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 98: 261–67

**VAN DEN BROEK N**. Anaemia and micronutrient deficiencies. *British Medical Bulletin* 2003;67:149– 160

**VAN EIJK AM**, Ayisi JG, ter Kuile FO, et al. VIH increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu, Kenya. *AIDS* 2003; 17(4):595– 603.

**WARD SA**, Sevene EJP, Hastings IM, Nosten F, McGready R. Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics and pharmacovigilance. *The Lancet Infectious Diseases* 2007; 7: 136-144

**WHITE** NJ. Antimalarial drug resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 2004; 113: 1084-1092.

**WHITTY** CJM, Edmonds S, Mutabingwa TK. Malaria in pregnancy. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112: 1189-1195

**WHITTY** CJM, Lalloo D, Ustianowski A. Malaria: an update on treatment of adults in non-endemic countries. *British Medical Journal* 2006; 333: 241-245