



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Malária em Idade Pediátrica: Realidade dos Últimos 16 Anos no Serviço de Pediatria do HSM/CHLN

Beatriz Simões Vala

Julho' 2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Malária em Idade Pediátrica: Realidade dos Últimos 16 Anos no Serviço de Pediatria do HSM/CHLN

Beatriz Simões Vala
Orientadora:

Dr.^a Filipa Martins Prata

Julho'2017

Resumo

A malária é uma doença febril que pode ser provocada por uma das cinco espécies do parasita protozoário *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e o *P. knowlesi*). O seu quadro clínico típico são episódios de febre paroxística ou recorrente com calafrio e sudorese profusa. Sem diagnóstico e tratamento precoces, a infeção, sobretudo aquela provocada pelo *P. falciparum*, pode evoluir para malária grave, potencialmente fatal. Para o diagnóstico é fundamental uma história clínica cuidada e em caso de suspeita deve ser feito um teste parasitológico. A OMS estima que ocorram anualmente, em todo o mundo, 300 a 500 milhões de novos casos e mais de 1 milhão de mortes, 90% dos casos na África subsariana. A maioria das mortes são crianças com menos de 5 anos de idade. Apesar de já não existir malária adquirida em Portugal desde 1959, todos os anos são seguidos cerca de 50 casos importados. Neste trabalho, foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de malária internados na Unidade de Infeciologia do Departamento de Pediatria do HSM/CHLN, entre 2000 e 2016, através da consulta dos processos de internamento. Os dados foram analisados com auxílio da ferramenta Excel 2016®. Foram analisados 17 casos, de crianças entre os 26 dias de idade e os 17 anos. A maioria era do sexo feminino e apenas um caso não tinha estado recentemente em África. Houve dois casos de malária grave. Dois doentes realizaram quimioprofilaxia com mefloquina e dos 14 casos em que a espécie de *Plasmodium* infetante foi identificada, 12 foram provocados pelo *P. falciparum*, 1 por *P. ovale* e 1 por *P. vivax*. A maioria foi tratada com halofantrina com bons resultados. Foi feita ainda uma revisão das recomendações atuais relativas à quimioprofilaxia e ao tratamento da malária em Portugal.

Palavras-chave: Malária; Portugal; quimioprofilaxia; tratamento; pediatria.

Abstract

Malaria is a febrile illness caused by one of the five species of the *Plasmodium* parasite (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e o *P. knowlesi*). The typical clinical picture is paroxistic or recurrent fever with chills and profuse sweating. Without early diagnosis and treatment, malaria, especially that caused by *P. falciparum*, can progress to severe malaria, potentially fatal. A careful medical history is essential for diagnosis and all suspected cases should be submitted to a parasitological test. The WHO estimates that 300-500 million new cases and more than 1 million deaths occur, per year, all around the world, 90% of which in sub-Saharan Africa. Most of the deaths are children under 5 years of age. Although there has been no malaria in Portugal since 1959, about 50 imported cases are followed every year. A retrospective file review of children diagnosed with malaria, admitted between 2000 and 2016 in the Infectious Disease Unit of the Paediatric Department of the HSM/CHLN was done. Data were analysed with Excel 2016®. Seventeen cases were analysed, with children ages varying between 26 days and 17 years. Most were female and only one had not been to Africa recently. There were two cases of severe malaria. Only two patients underwent chemoprophylaxis with mefloquine and, of the 14 cases in which the species of *Plasmodium* were identified, 12 were caused by *P. falciparum*, 1 by *P. ovale* and 1 by *P. vivax*. Most were treated with halofantrine with good results. It was done a review of the current recommendations concerning malaria chemoprophylaxis and treatment in Portugal.

Keywords: Malaria; Portugal; chemoprophylaxis; treatment; paediatrics.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Este trabalho foi escrito com o Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Lista de abreviaturas	6
Introdução	7
Material e métodos	10
Resultados	10
Discussão	11
Conclusão	20
Agradecimentos	21
Bibliografia	22
Anexo 1: Resultados	25
Anexo 2: Fármacos no tratamento e profilaxia da malária em Portugal	28
Atavaquona/Proguanil.....	28
Cloroquina.....	28
Doxiciclina.....	29
Mefloquina.....	30
Primaquina	31
Quinino	31
Derivados das artemisinas.....	32

Lista de abreviaturas

As abreviaturas utilizadas encontram-se por ordem alfabética.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

Cp – comprimido

Cytb – Citocromo B

DEET – N,N-dietil-metatoluamida

DGS – Direção Geral da Saúde

EUA – Estados Unidos da América

ev – endovenoso

G6PD – Glicose 6-Fosfato Desidrogenase

h – horas

HSM – Hospital de Santa Maria

IMM – Instituto de Medicina Molecular

P. – *Plasmodium*

OMS – Organização Mundial de Saúde

SDRA – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

SG – Soro Glicosado

Sem. – semana

UIP – Unidade de Infeciologia Pediátrica

WHO – World Health Organization

Introdução

A malária é uma doença febril provocada por um parasita protozoário, o *Plasmodium*. Existem cinco espécies deste parasita que podem provocar doença nos humanos (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e o *P. knowlesi*), sendo rara a infecção com mais de uma espécie em simultâneo. O vetor é a fêmea do mosquito *Anopheles*. O ciclo de vida do plasmódio (Figura 1) começa quando o mosquito se alimenta e fica infetado pelo parasita, na sua forma de gametócito. Passados 10 a 18 dias, nas suas glândulas salivárias, já se encontram os parasitas na forma de esporozoítos. Ao picar o humano, o mosquito inocula 10 a 15 esporozoítos. Cada esporozoítos que consegue entrar num hepatócito divide-se, em cinco a sete dias (*P. falciparum*), num esquizonte, que contém aproximadamente 30000 merozoítos. O *P. vivax* e o *P. ovale* têm um estadio inativo (hipnozoítos) que persiste no fígado e provoca recidivas ao invadir a circulação sanguínea semanas ou mesmo anos mais tarde. Quando o esquizonte hepático entra em rutura, liberta os merozoítos para a corrente sanguínea e cada um tem o potencial de infetar um eritrócito. Os primeiros estadios intra-eritrocitários denominam-se trofozoítos, que maturam para esquizontes eritrocitários. Uma vez no eritrócito, o esquizonte cresce e por reprodução assexuada, divide-se em 24 horas (*P. knowlesi*), 48 horas (*P. falciparum*, *vivax* e *ovale*) ou 72 horas (*P. malariae*), originando entre 8 a 32 merozoítos que vão depois invadir outros eritrócitos. São estas fases eritrocitárias as responsáveis pelas manifestações clínicas da malária. Alguns parasitas diferenciam-se em gametócitos, um estadio eritrocitário sexual, que tem a capacidade de infetar os mosquitos *Anopheles* aquando da picada de um indivíduo infetado. Ocasionalmente a transmissão pode ocorrer por transfusão

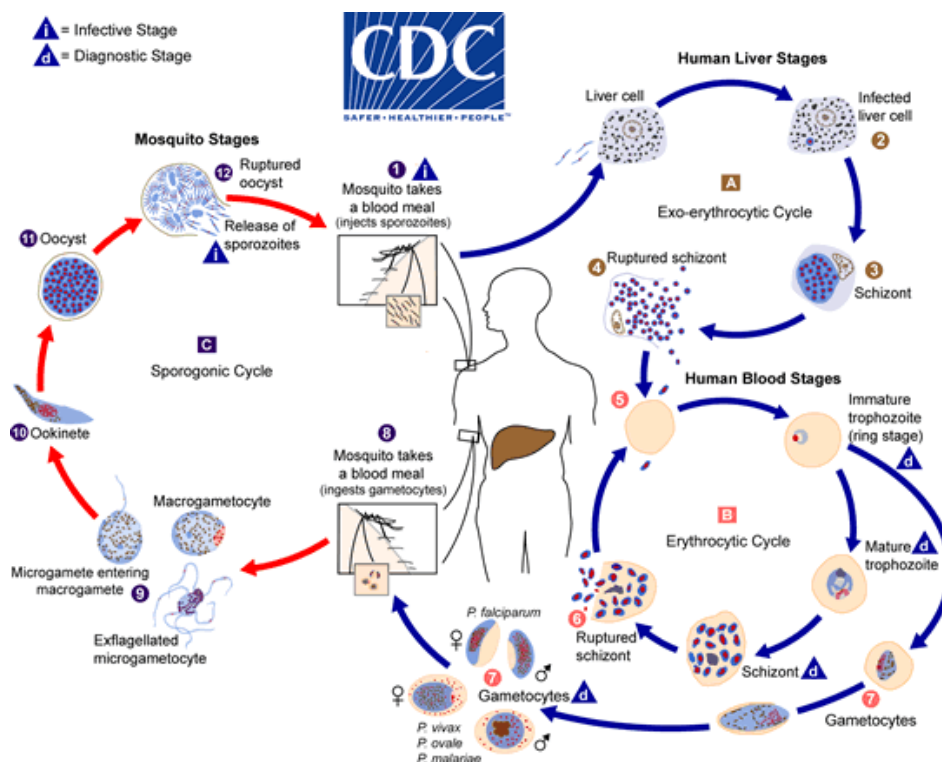


Figura 1 - Ciclo de vida do *Plasmodium* spp. [retirado de CDC]

sanguínea, transplantação de órgão, partilha de seringas ou por transferência materno-fetal.¹⁻⁵

O período de incubação varia consoante a espécie do plasmódio. O *P. falciparum* tem um período de incubação de 12 a 14 dias na maioria dos casos, podendo ir de 7 a 30 dias, e torna-se clinicamente evidente cerca de 1 mês após a infeção. Tanto o *P. vivax* como o *P. ovale* têm um período de incubação de duas semanas. No entanto, como estas espécies estão associadas a recidivas ou aparecimento tardio dos sintomas pela presença de hipnozoítos no fígado, os sintomas podem surgir meses após a exposição inicial. As recidivas ocorrem, geralmente, dois a três anos após a infeção inicial. O *P. malariae* tem um período de incubação de 18 dias.⁶

O quadro característico da malária consiste na tríade de febre paroxística ou recorrente com calafrio e sudorese profusa. No entanto, os primeiros sintomas da malária são inespecíficos, semelhantes aos de uma síndrome viral, com cefaleias, mal-estar geral, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, mialgias e artralgias, ocorrendo entre 8 a 25 dias após a infeção inicial. Depois surge febre, calafrios, suores, taquicardia, taquipneia, anorexia, vômitos e agravamento do estado geral. Os paroxismos febris ocorrem em intervalos irregulares e a temperatura corporal pode ultrapassar os 40°C, acompanhando-se de taquicardia e delírios. Nas crianças é ainda possível que ocorram convulsões febris. Em crianças pequenas o quadro pode ser atípico, existindo também letargia e tosse. Ao exame objetivo podem encontrar-se sinais de anemia moderada, esplenomegalia e ainda icterícia. Laboratorialmente é comum haver parasitémia, anemia, trombocitopenia, aumento das transaminases, coagulopatia e aumento da ureia e da creatinina. Caso não haja um diagnóstico e tratamento adequados precoces, a infeção, sobretudo aquela provocada pelo *P. falciparum*, pode evoluir para malária grave, potencialmente fatal. A progressão para malária grave pode demorar dias, mas pode ocorrer em apenas algumas horas.^{4,6-8}

A malária não complicada é aquela em que o doente apresenta sintomas de malária e um teste parasitológico positivo com uma parasitémia inferior a 4%, sem sintomas de malária grave. Define-se malária grave quando há pelo menos uma manifestação clínica ou laboratorial presente no Quadro 1. Muitos destes sintomas são explicados pela aderência dos eritrócitos parasitados aos capilares, resultando em pequenos enfartes, extravasamento capilar e disfunção de órgão. Ao exame objetivo os doentes podem apresentar palidez cutânea, petéquias, icterícia e hepatoesplenomegalia. Laboratorialmente pode haver parasitémia entre 4 e 10%, anemia, trombocitopenia, coagulopatia, aumento das transaminases, aumento da ureia e da creatinina, acidose e hipoglicémia. A trombocitopenia, especialmente se associada a anemia grave, tem sido associada a um maior risco de morte nas infeções por *P. falciparum* e *P. vivax*. Os grupos de risco para doença grave são pessoas não imunes para a doença, doentes imunocomprometidos, crianças com idades entre os 6 e os 36 meses e mulheres grávidas. Se não for tratada, a malária grave evolui para a morte na maioria dos casos.⁶⁻⁹

Quadro 1. Manifestações clínicas e laboratoriais de malária grave^{4,6,8}

- Alteração do estado de consciência, com ou sem convulsões
- Malária cerebral (sem reação à dor)
- Hiperpirexia (T>40°C)
- Dificuldade respiratória / Edema pulmonar / SDRA
- Choque / Hemorragia / CID
- Icterícia
- Acidose metabólica
- Hipoglicémia
- Anemia normocítica grave (<5g/dL)
- Hematúria macroscópica
- Insuficiência renal/ Hemoglobinúria (“febre de Blackwater”)
- Hiperparasitémia (>5% ou >250.000 parasitas/μL)

A malária não poder ser confirmada nem excluída apenas com base nas manifestações clínicas. A história clínica é sempre um ponto chave do diagnóstico. Após uma história clínica cuidada, com particular relevância na história epidemiológica, todos os casos suspeitos de malária devem ser submetidos a um teste parasitológico. Se não for possível, deve ser feito um diagnóstico presuntivo e iniciada terapêutica empírica.^{7,8}

Os testes parasitológicos incluem a microscopia e os testes de diagnóstico rápido. O *gold standard* do diagnóstico é a observação do esfregaço sanguíneo ao microscópio, que, quando realizada por um perito, tem elevada sensibilidade (deteta até 4 a 20 parasitas por microlitro de sangue). Podem ser usados dois tipos de esfregaço para o diagnóstico da malária. A microscopia de gota espessa envolve a lise mecânica dos eritrócitos, exteriorizando os parasitas que infetam os eritrócitos, permitindo a sua identificação e estimativa da densidade parasitária. A microscopia de gota fina mantém a integridade e morfologia dos eritrócitos, permitindo a observação dos parasitas no interior dos mesmos. Relativamente à anterior, acrescenta a espécie de plasmódio infetante e permite monitorizar a resposta à terapêutica. Considera-se excluído o diagnóstico de malária após pelo menos 3 pesquisas negativas com intervalos de 12 horas. Os testes rápidos, que detetam determinados antigénios ou anticorpos, devem ser usados quando o primeiro método não está disponível. Embora tenham elevadas sensibilidade e especificidade, não se encontram disponíveis no HSM.^{3,10}

Deve ser colocada a hipótese diagnóstica de malária nos doentes que viajaram para países endémicos de malária no último ano, especialmente nos três meses anteriores, e que se apresentem com uma doença febril.¹ A malária pode mimetizar outras doenças, também elas comuns em países endémicos de malária. As mais importantes são infeções do sistema nervoso central, septicémia, pneumonia e febre tifóide. O diagnóstico diferencial deve também passar por gripe, dengue e outras infeções por arbovírus, hepatite, leptospirose, febres hemorrágicas, infeções por *Rickettsias*, gastroenterites e, em África, tripanossomíase.^{10,11}

Relativamente ao contexto epidemiológico, importa referir que não existe malária adquirida em Portugal desde 1959. Todos os casos diagnosticados após esta data resultaram de viagens a países tropicais. A malária é uma doença de declaração obrigatória às Autoridades de Saúde em Portugal.¹² Segundo os dados mais recentes,

entre 2009 e 2012 foram notificados 217 casos de malária importada, o que dá uma média de cerca de 50 casos por ano. A maioria destes casos ocorreu em viajantes, entre os 31 e os 50 anos de idade.¹³ Em 2014 verificaram-se 6 mortes por malária em Portugal, todas em indivíduos adultos.¹⁴ No panorama mundial destacam-se os 300 a 500 milhões de novos casos por ano, estimados pela OMS, e mais de 1 milhão de mortes, ocorrendo 90% na África subsariana. A maioria dos casos mortais são crianças com menos de 5 anos de idade.²

Com este trabalho pretende-se analisar os casos de malária internados na Unidade de Infecçologia Pediátrica, bem como rever as recomendações atuais relativas à quimioprofilaxia e ao tratamento da malária em Portugal.

Material e métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de malária internados na UIP do Departamento de Pediatria do HSM/CHLN, entre 2000 e 2016. A recolha de dados foi feita através da consulta dos processos de internamento no arquivo de pediatria e no arquivo central do HSM. Os dados foram analisados com auxílio da ferramenta Excel 2016®.

Resultados

Foram encontrados 18 casos internados na UIP por malária. Destes, foram consultados 17 processos. A maioria era do sexo feminino (10 casos) (Gráfico 1 – Anexo 1). Relativamente às suas idades, tanto a média como a mediana são de 10 anos (Gráfico 2 – Anexo 1), variando entre os 26 dias e os 17 anos.

À exceção de um caso de malária congénita, cuja mãe tinha viajado durante o segundo trimestre da gravidez para a Índia, todos os doentes internados tinham estado recentemente em África (Gráfico 3 – Anexo 1), 6 tinham feito viagens recentes e os restantes 10 residiam em países Africanos e estavam recentemente em Portugal. Dos seis residentes em Portugal que viajaram até a um país endémico, apenas dois realizaram profilaxia, ambos com mefloquina. Num destes doentes foi feito tratamento com mefloquina e no outro com halofantrina.

Relativamente à apresentação inicial (Tabela 1 – Anexo 1), apenas um dos doentes não teve um quadro febril. A temperatura foi igual ou superior a 39°C em 56% dos casos, acompanhada de calafrio (Tabela 2 – Anexo 1). Nos restantes casos não havia registo da temperatura da apresentação inicial. Os outros sintomas mais frequentes foram vómitos, cefaleias e dor abdominal. Dois doentes tiveram convulsões, tendo sido interpretadas como convulsões febris e não como manifestações de malária grave.

Laboratorialmente (Tabela 3 – Anexo 1), 14 doentes tiveram hemoglobina inferior a 11,5 g/dL e 11 apresentavam trombocitopénia. Apesar de todos terem alteração da proteína C reativa, apenas três tinham leucocitose. Dos restantes exames laboratoriais realizados e descritos nos processos clínicos, três doentes tiveram alterações significativas das enzimas hepáticas e alguns doentes apresentaram disfunção renal, embora nem todos os processos consultados tivessem estes parâmetros registados.

Foram registados dois casos de malária grave e ambos foram tratados com quinino, um em associação com doxiciclina e o outro com clindamicina. Os dois doentes eram originários de Angola e estavam de férias em Portugal, não havendo, portanto, história de quimioprofilaxia. Num dos casos, os critérios de malária grave foram icterícia e insuficiência renal aguda e o segundo caso apresentava não só icterícia, mas também hipoglicémia. O tempo de internamento em ambos os casos foi de 5 dias, tendo havido uma boa evolução clínica.

Em três dos casos internados não há registo de qual foi a espécie de plasmódio infetante. Dos restantes 14 casos, 12 foram provocados pelo *P. falciparum*, um pelo *P. vivax* e um pelo *P. ovale*. Este último tinha viajado recentemente para a Angola (onde o plasmódio endémico predominante é o *P. falciparum*), tinha história de infeção por malária nos 40 dias anteriores ao internamento, tendo cumprido terapêutica com cloroquina em Angola. O tratamento deste doente foi realizado com halofantrina e, por controlo pós-alta positivo para *P. ovale*, foi prescrita cloroquina.

Quanto ao tratamento administrado (Tabela 4 – Anexo 1), até 2010 verificou-se uma predominância da halofantrina (9 em 11 doentes). As exceções foram um doente que iniciou halofantrina, mas, por má evolução clínica, decidiu-se a instituição de quinino e o caso de malária congénita que foi tratado com quinino. A partir de 2010 (inclusive), na terapêutica das infeções simples foi instituída terapêutica com mefloquina, atavaquona/proguanil ou quinino com clindamicina.

Ao analisar os dados dos internamentos, a média de internamento foi de 4,6 dias no serviço. Foi registado um reinternamento, de uma criança de 2 anos, que foi medicada com halofantrina por infeção a *Plasmodium spp.* e esteve 6 dias internada, tendo tido como intercorrência pielonefrite por *E. coli*. Um mês após a alta, por quadro de febre alta, foi feita nova pesquisa de plasmódio e identificado o *P. falciparum*, com 2% de parasitémia. Foi novamente medicada com halofantrina e permaneceu 4 dias em internamento, que decorreu com boa evolução clínica.

Discussão

Dos casos registados, apenas dois dos seis residentes em Portugal realizaram profilaxia. Não foi possível, pela consulta dos processos de internamento, aferir quais os doentes que frequentaram a Consulta do Viajante ou se a profilaxia foi cumprida de forma correta. Perante estes resultados torna-se relevante fazer uma breve revisão da literatura sobre o que é feito em termos de profilaxia.

A malária é uma doença evitável através de medidas comportamentais e farmacológicas. Os viajantes devem ser esclarecidos se nos destinos escolhidos a malária é endémica, o que os coloca em risco de contrair esta infeção grave que pode provocar a morte após alguns dias de doença. Por isto, quando se viaja para um país endémico (Figura 2), é fundamental ir à Consulta do Viajante. O médico deve informar e consciencializar sobre o risco e potencial gravidade da doença, transmitir as estratégias profiláticas e assim minimizar os riscos

de transmissão, diminuir a morbidade e evitar as formas graves da doença. É ainda necessário ter em atenção aqueles que residiram em países endêmicos e tiveram reinfeções por malária, podendo enquadrar-se neste contexto seis dos casos internados no serviço. Isto porque em doentes com reinfeções frequentes pode desenvolver-se imunidade parcial, imunidade essa que impede o desenvolvimento de doença grave e, frequentemente, o aparecimento de sintomas. No entanto, esta imunidade não é duradoura e perde-se se não houver reinfeção num período de 6 meses a 1 ano. Desta forma, tal como aqueles que viajam para áreas endêmicas e nunca foram expostos ao *Plasmodium spp.*, os indivíduos que saíram da área endêmica têm um elevado risco de desenvolverem doença grave se infetados pelo *P. falciparum* e devem também fazer profilaxia. Este grupo acaba por ser um desafio em termos de prevenção uma vez que a imunidade que adquiriram quando residiam na região endêmica lhes conferia algum grau de proteção e podem não estar consciencializados do risco ou gravidade da malária quando a imunidade desaparece.¹⁵⁻¹⁸

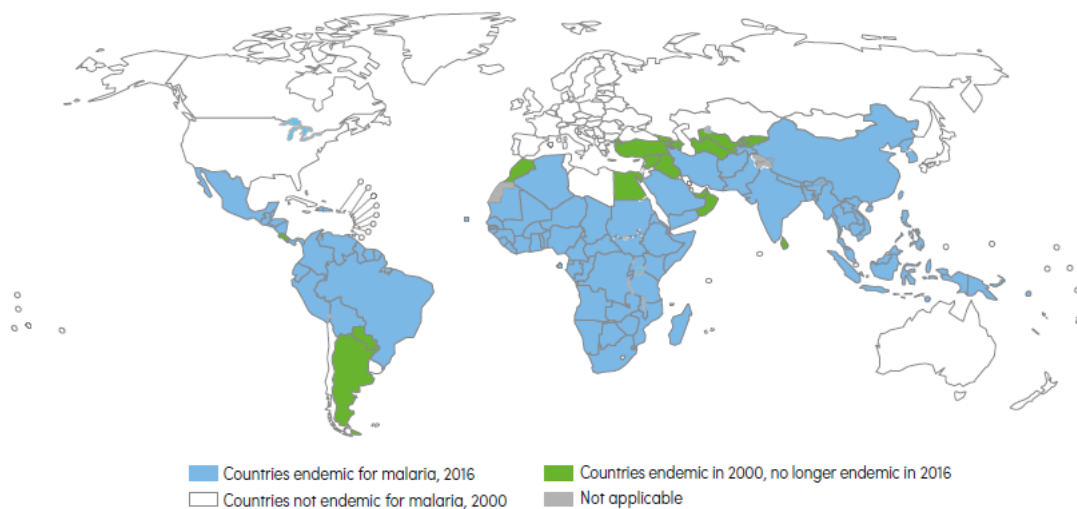


Figura 2 - Países endêmicos de Malária em 2000 e 2016 [retirado de WHO Report 2016]

O risco de infeção deve ser aferido ao inquirir sobre o país e região de destino, a época do ano, o tipo de viagem e o tipo de alojamento. Por exemplo, o risco relativo de adquirir malária é maior em viajantes para países da África subsaariana comparativamente com os que viajam para a Ásia ou América Central e do Sul. E, apesar do *P. falciparum* estar habitualmente associado a quadros com maior gravidade, todas as espécies de plasmódio podem provocar doença grave e mortal, sendo por isso necessário prevenir todas as formas de malária.^{3,18}

Outro importante fator a ter em conta é o tipo de viajante. Dentro dos grupos de risco, para além dos viajantes que outrora tiveram imunidade parcial à malária já referidos, destacar as grávidas, que devem ser aconselhadas a protelar a viagem até ao parto, dado o estado imunológico associado à gravidez as tornar mais suscetíveis à malária. A infeção por malária implica um risco de parto pré-termo, aborto espontâneo e malária congénita. A malária congénita é aquela que é adquirida pelo feto ou recém-nascido diretamente da mãe no útero ou durante o parto. Embora haja um baixo risco de transmissão da infeção da mãe para o feto, devido à barreira placentária, um dos casos internados UIP foi um recém-nascido de 26 dias com febre e com infeção pelo *P.*

vivax. Durante o segundo trimestre da gravidez a mãe tinha viajado para a Índia, de onde era originária. Não tinha feito profilaxia para a malária e, durante a viagem, tinha tido um síndrome febril mas não recorreu aos serviços médicos. Também ela tinha *P. vivax* no esfregaço sanguíneo.^{18,20}

Dependendo do nível de risco, poderá recomendar-se apenas medidas de evicção do mosquito ou medidas de evicção e quimioprofilaxia. É importante transmitir ao viajante que os regimes de quimioprofilaxia não garantem total proteção contra a infeção. Assim sendo, o aparecimento de febre durante ou após a viagem deve ser encarado como uma potencial infeção por *Plasmodium spp.* e deve ser procurada ajuda médica o quanto antes.^{3,18}

Embora não haja dados nos processos clínicos dos doentes sobre o conhecimento ou a adoção de medidas de evicção do mosquito, estas são sem dúvida o fator mais relevante na prevenção. É importante saber que o vetor tem um período de alimentação noturno, pelo que a proteção no quarto e na cama é crucial. Deve-se evitar andar ao ar livre entre o crepúsculo e o amanhecer, usar redes mosquiteiras com inseticida na cama, berço e no meio de transporte do bebé, telas com inseticida nas janelas, aplicar inseticida no quarto antes de anoitecer e, se possível, usar um dispensador elétrico durante a noite, preferindo acomodações com ar condicionado. Outras medidas importantes são o uso de roupas que cubram a maioria do corpo e o uso de repelente nas partes expostas do corpo durante todo o dia. Não há evidência de que a cor da roupa seja relevante para afastar os mosquitos.^{1,3,18}

Os repelentes existentes em Portugal são o N,N-dietil-metatoluamida (DEET), a icaridina, o citriodiol e o IR3535.²² A sua aplicação deve respeitar as indicações do Quadro 2.

Quadro 2 – Guia de aplicação dos repelentes^{1,21}

- A aplicação na criança deve ser feita por um adulto, colocando o repelente das mãos e aplicando nas áreas expostas da criança, evitando as mãos;
- Não aplicar maior quantidade do que a necessária, cobrindo apenas as áreas expostas;
- Se o repelente for em spray, a aplicação na face deve ser feita com as mãos;
- Evitar o contorno dos olhos e da boca e aplicar pouca quantidade em volta das orelhas;
- Não aplicar na pele irritada, com lesões (incluindo queimaduras solares) ou nas pregas cutâneas profundas;
- Não ingerir ou inalar;
- Caso haja reação cutânea deve lavar-se a zona com água e sabão, suspender a aplicação do repelente e procurar aconselhamento junto de um profissional de saúde.

Os repelentes com DEET são considerados os mais eficazes e são os mais utilizados. A sua concentração pode ir dos 10% aos 75%, atingindo um *plateau* de eficácia aos 30%. No entanto, concentrações mais altas conferem uma maior janela de proteção: 1 a 3 horas para concentrações de 20%, até 6 horas para 30% e até 12 horas para DEET de 50%. Existem várias formulações disponíveis, como os sprays e os polímeros de libertação lenta. Como será expectável, o intervalo entre as aplicações depende da formulação e da concentração de DEET usadas, bem como do grau de atividade física.^{1,18,22}

A eficácia deste agente está relacionada com o seu uso tópico, mas a quantidade absorvida pelo sangue determina os seus efeitos adversos (minimizados quando utilizado de forma adequada – Quadro 2). Os efeitos adversos descritos incluem efeitos neurológicos (ataxia, confusão, convulsões, tremor, psicose, letargia, cefaleias, desorientação, entre outras), efeitos cutâneos e alérgicos (irritação, urticária, erupções e anafilaxia) e efeitos cardiovasculares (bradicardia e hipotensão). Foi também descrita encefalopatia tóxica em crianças, com o uso excessivo, prolongado ou ingestão do repelente. Existe alguma controvérsia no que respeita à segurança do uso de DEET nas crianças e as recomendações variam entre países. Nos EUA e no Reino Unido é admitido o uso de DEET 50% a partir dos 2 meses, embora a Academia Americana de Pediatria recomende concentrações até 30%. No Canadá apenas se admite o uso de DEET 10%, a partir dos 6 meses, apenas com uma aplicação por dia até aos 2 anos, três aplicações diárias até aos 12 anos e a partir dos 12 anos já é admitida a utilização de DEET 35%. Em França só se admite o uso de repelentes a partir dos 30 meses, nomeadamente DEET até 35% e a partir dos 12 anos, DEET 50%. Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Pediatria recomenda DEET até 10% entre os 6 e os 12 meses.^{8,18,21,23}

Quando é necessária a aplicação simultânea de DEET e protetor solar, este último deve ser aplicado primeiro. Apesar do DEET diminuir a eficácia do protetor, o contrário não se observa.¹

A icaridina é um repelente sintético com propriedades comparáveis às do DEET. Estão disponíveis concentrações que oscilam entre os 10 e os 20%. Tem um baixo potencial de toxicidade e o seu uso não é recomendado abaixo dos 2 anos. O IR35/35 (N-Acetil-N-butil-beta-alaninato de etilo) é um análogo estrutural do aminoácido alanina. Tem uma eficácia inferior à do DEET e é muito pouco tóxico. Por fim, o citrodiol é um derivado de folhas de eucalipto-limão. Alguns estudos referem que este repelente tem uma duração de proteção até 6 horas, existindo poucas informações sobre efeitos adversos. Não deve ser utilizado abaixo dos 3 anos.^{1,21}

Relativamente aos inseticidas, a permetrina e outros piretróis sintéticos provocam uma morte rápida dos insetos. As redes mosquiteiras impregnadas com inseticida (piretróis) devem ser usadas durante noites passadas fora das habitações ou em quartos onde não é possível garantir a inexistência de mosquitos. A eficácia deste meio é de cerca de 50%. De modo a maximizar a proteção oferecida pelas redes, é importante verificar a ausência de rasgões e prendê-las por baixo do colchão. As redes impregnadas com inseticida são claramente vantajosas quando comparadas às redes sem inseticida, uma vez que previnem as picadas através da rede em partes do corpo em contacto com a mesma e, ao matarem os mosquitos, impedem que sobrevivam tempo suficiente perto da rede para encontrarem rasgões ou picarem quem não está sob a rede. Normalmente estas redes têm de voltar a ser impregnadas passados 6 a 12 meses de utilização embora existam redes impregnadas com inseticida de longa duração que têm uma ação preventiva de pelo menos 3 anos.^{1,17}

Os fármacos antimaláricos atualmente disponíveis não têm grande diversidade de mecanismos de ação. Tanto o número de classes estruturais como a diversidade dos seus mecanismos de ação são limitados. Na verdade,

existem apenas dois alvos conhecidos: a cadeia de eletrões e a via de síntese de folatos. Todos os outros antimaláricos têm um modo de ação complexo e não têm um alvo específico.²⁴

Os antimaláricos usados na prevenção e tratamento da malária podem ser classificados em três categorias, consoante a fase do ciclo do parasita em que atuam: os esquizonticidas hepáticos, como a atavaquona/proguanil, atuam, tal como o nome indica, nos esquizontes hepáticos; os hipnozoiticidas (o único fármaco conhecido que se insere nesta categoria é a primaquina) são ativos contra as formas quiescentes hepáticas do *P. vivax* e do *P. ovale*. Esta fase do ciclo do parasita é assintomática, mas, quando os hipnozoítos são reativados (passam a esquizontes) e entram em circulação, ocorre recidiva ou aparecimento tardio dos sintomas; os esquizonticidas hemáticos têm como alvo as formas assexuais do parasita (esquizonte hemático). Nesta categoria estão a cloroquina, a mefloquina, a doxiciclina, a atavaquona/proguanil e a primaquina.¹⁸

Os dois doentes que tinham feito quimioprofilaxia foram medicados com mefloquina. Não foram descritos nos processos clínicos possíveis causas para a ineficácia da profilaxia. Este é o fármaco mais prescrito na Consulta do Viajante Pediátrica no HSM/CHLN, especialmente quando se trata de viagens para países endémicos de malária com resistências conhecidas à cloroquina. As grandes vantagens da mefloquina nas crianças é ter apenas uma toma semanal, os comprimidos poderem ser divisíveis e manipulados, serem compartilhados e poderem ser utilizados por períodos mais prolongados (até 3 anos). Desta forma, diminui-se o risco de incumprimento profilático. No entanto, é preciso ter em atenção que estudos sobre a utilização de mefloquina em crianças com menos de 5 kg de peso são limitados, não sendo a sua administração recomendada nestes casos.²⁵⁻²⁷

Está também contraindicada em pessoas com antecedentes de depressão, distúrbios de ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia, outros distúrbios psiquiátricos major e convulsões uma vez que a mefloquina está associada, embora raramente, a perturbações neuropsiquiátricas graves. Deve ainda ser usada com precaução em indivíduos com história de alterações da condução cardíaca por registo de alterações eletrocardiográficas de doentes medicados com mefloquina. Os efeitos adversos mais comuns incluem perturbações do trato gastrointestinal, cefaleias, insónias, alterações visuais, depressão, ansiedade e tonturas.^{1,3,18}

Relativamente a outras opções para a quimioprofilaxia da malária em Portugal, as recomendações enumeram a atavaquona/proguanil, a cloroquina (com ou sem proguanil), a doxiciclina e a primaquina. As características de cada fármaco estão disponíveis no Anexo 2. A quimioprofilaxia deve ser realizada antes, durante e após a viagem a uma área endémica de malária, mesmo em estadias prolongadas. Na escolha do fármaco deve ter-se em conta se existe alguma resistência já reportada, se o doente tem alguma doença de base, se toma alguma medicação e quais os custos e possíveis efeitos adversos dos antimaláricos ponderados.³

A atavaquona/proguanil é vantajosa para viajantes que não tenham planeado a viagem com antecedência e naqueles com estadias curtas uma vez que tem de ser tomada 1 a 2 dias antes de viajar, diariamente durante a estadia e durante os 7 dias seguintes ao regresso. No entanto, o seu elevado custo, o facto de não existir em

suspensão oral, os comprimidos não serem divisíveis e a experiência na profilaxia de longa duração ser escassa são entraves à sua utilização. A doxiciclina tem um esquema semelhante, à exceção de ter de ser tomada nas 4 semanas seguintes ao regresso. Está contraindicada em crianças com idade inferior a 8 anos. A cloroquina tem ação contra todas as espécies do plasmódio, exceto as estripes de *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes. Não obstante, dada a universalidade da resistência a este fármaco pelo *P. falciparum*, a OMS afirma que já não está indicada na profilaxia desta espécie. Pode ser utilizada em crianças independentemente do peso, embora o seu sabor amargo possa ser uma limitação na adesão à terapêutica. Deve ter-se especial atenção às dosagens neste grupo etário dada a sua toxicidade em sobredosagem.^{1,7}

A primaquina é o único fármaco eficaz contra *P. vivax* e *P. ovale*. Está indicada na profilaxia primária dos viajantes com destino a regiões endémicas de *P. vivax* (como o México e a América Central). Pode ainda estar recomendada na realização de profilaxia terminal, utilizada para evitar recidivas ou apresentações clínicas de início tardio provocadas pelos hipnozoítos de *P. ovale* ou *P. vivax*. Meses após a infeção inicial, os hipnozoítos passam a esquizontes hepáticos, provocando infeção ativa. A profilaxia terminal deve ser usada nos viajantes para regiões endémicas de malária transmitida pelo *P. vivax* e *P. ovale*, mas onde o *P. falciparum* é a espécie endémica predominante. Nestes casos, os viajantes devem fazer profilaxia com um dos fármacos anteriores, ativo contra os estadios eritrocitários do parasita, antes, durante e após a viagem, e a primaquina deve ser associada ao regime após o regresso, durante 14 dias, na dose de 0,3mg/kg/dia de forma a eliminar os hipnozoítos hepáticos.^{1,3,7,8,18,28}

Quando se fala da quimioprofilaxia da malária no caso específico da população pediátrica, deve ter-se atenção às doses prescritas. A dose a administrar deve ser calculada de acordo com o peso da criança e nunca deve exceder a dose utilizada no adulto. Mesmo os lactentes em regime alimentar de aleitamento materno em que a mãe esteja a fazer antimaláricos, é necessário fazerem quimioprofilaxia. Isto porque a quantidade de fármaco que é excretado no leite materno é insuficiente para conferir proteção ao bebé.^{3,26}

Relativamente à apresentação inicial dos episódios simples de malária, 16 dos 17 doentes apresentaram-se com febre, sendo este o sintoma mais frequente. Associadas à febre podem estar convulsões febris, que ocorreram em dois doentes. É importante distinguir as convulsões febris das convulsões generalizadas que estão associadas à infeção grave por *P. falciparum* e indicam envolvimento cerebral. As convulsões febris ocorrem aquando da subida rápida da temperatura, entre os 6 meses e os 6 anos. São generalizadas, duram menos de 15 minutos e só ocorrem uma vez em 24h.²⁶

Os outros sintomas presentes em quase todos os doentes foram vómitos e cefaleias, associados à febre. A tosse, presente em quatro doentes, é um sintoma atípico que geralmente está presente em crianças com malária por *P. falciparum* e pode ser explicada pela ocorrência de congestão faríngea ou inflamação das vias aéreas.¹⁷

Laboratorialmente, a anemia foi a alteração mais frequente (14 em 17 doentes), não sendo, no entanto, suficientemente baixa para ser critério de malária grave em nenhum doente. Esta é multifatorial, ocorrendo

por destruição dos glóbulos vermelhos e alteração da eritropoiese, ou seja, diminuição da sua produção. Também a trombocitopénia estava presente na maioria dos doentes, consequência da coagulopatia induzida pela inflamação.¹⁷

Quanto ao tratamento, a escolha do fármaco ou fármacos a utilizar deverá ter em conta a espécie de plasmódio suspeito ou confirmado, a gravidade do quadro clínico, se foi realizada quimioprofilaxia ou tratamento prévio e o padrão de resistência da área onde a infeção foi adquirida. A resistência do *Plasmodium spp.* aos antimaláricos é um dos maiores entraves à erradicação da malária. Durante os últimos 60 anos, o ritmo a que o parasita tem vindo a desenvolver resistência aos fármacos antimaláricos excedeu o ritmo a que novos fármacos são desenvolvidos. Infeções agudas podem produzir até um bilião de parasitas haploides, sendo uma oportunidade para a emergência de mutações. Após a aquisição de uma mutação que confere resistência ao fármaco, a sua disseminação depende de vários fatores, como a migração das pessoas, a intensidade da transmissão da malária, o estado imunitário, uma história prévia de infeção por malária e o perfil de consumo farmacológico da população. Isto pode ser monitorizado através de marcadores moleculares de resistência. Os mecanismos de resistência atualmente conhecidos serão discutidos mais abaixo, na apresentação dos fármacos.^{29,30}

São conhecidas resistências de duas espécies de plasmódio aos antimaláricos. O *P. falciparum* à cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina e mefloquina (Quadro 3) e o *P. vivax* à cloroquina em Papua Nova Guiné e Indonésia.⁷

Quadro 3. Distribuição da resistência por <i>P. falciparum</i> ^{1,29}
Resistência à cloroquina: todas as áreas onde há malária provocada por este agente exceto Caraíbas, América Central - zona a oeste do canal do Panamá - e em alguns países do Médio Oriente
Resistência à sulfadoxina-pirimetamina: Bacia do rio Amazonas, sudeste asiático, outras regiões asiáticas e em grande parte do continente africano.
Resistência à mefloquina: fronteira da Tailândia com a Birmânia e com o Camboja, algumas províncias do Camboja, fronteira da Birmânia com a China e com Laos e no sudeste do Vietnam.

Doentes com malária que fizeram profilaxia com determinado fármaco devem iniciar tratamento com outro antimalárico.^{6,28} Um dos doentes que fez profilaxia com mefloquina foi posteriormente tratado com o mesmo fármaco, não obedecendo a este princípio. Exceto nos casos de doença grave, deve dar-se preferência à via oral para administração dos fármacos. O fármaco mais utilizado nos casos analisados foi a halofantrina, no tratamento de cinco casos de malária simples por *P. falciparum*, três de malária simples sem agente identificado e um de malária por *P. ovale*. Na verdade, este foi o tratamento de 9 em 11 casos internados até 2010. As exceções são relativas a um doente com infeção simples por *P. falciparum* que iniciou halofantrina, mas, por má evolução clínica, decidiu-se associar quinino, e o caso do recém-nascido com malária congénita, tratado igualmente com quinino. Apesar de, atualmente, estar autorizada a venda de halofantrina em Portugal (Halfan® suspensão oral 20 mg/ml), o CDC não recomenda o uso deste medicamento pelos seus efeitos adversos cardíacos, que podem culminar em casos fatais, documentados após o tratamento de doentes com e

sem doença cardíaca pré-existente. A primeira morte foi relatada em 1993, num caso em que a halofantrina foi administrada numa dose superior à recomendada (72 versus 25 mg/kg). Após este caso, um estudo dos efeitos cardíacos adversos do fármaco mostrou que havia um aumento dos intervalos PR e QT relacionado com a dose administrada. Com base nestes resultados, houve uma diminuição drástica do uso do fármaco. De referir que, segundo a revisão de Bouchaud *et al*, nos cinco casos fatais em crianças com menos de 16 anos analisados, todos tinham uma contraindicação para o uso da halofantrina (história conhecida de cardiopatia ou critérios de malária grave) ou estavam a fazer um medicamento concomitante que podia predispor a arritmias cardíacas.³²

Para além dos casos tratados com halofantrina e quinino em monoterapia, os outros fármacos utilizados na UIP para o tratamento das infeções simples foram a mefloquina (dois casos de malária simples por *P. falciparum*), a atavaquona-proguanil (um caso de malária simples sem agente identificado) e o quinino associado à clindamicina (um caso de malária simples por *P. falciparum*). As recomendações em Portugal para tratamento de infeções simples, esquematizadas na Figura 1 do Anexo 2, têm como terapêutica de primeira linha a cloroquina para áreas não resistentes e, para infeções adquiridas em áreas com resistência conhecida à cloroquina a primeira linha é o quinino. Se o quinino não for opção e caso tenha havido profilaxia, o fármaco a usar deve ser diferente, dando preferência à atavaquona/proguanil e à mefloquina. Sobre o uso de mefloquina para tratar a malária na população pediátrica, ressaltar que a segurança e eficácia para tratar doentes com menos de 5 kg ainda não foram estabelecidas, podendo estar associado a vômitos e consequente falência terapêutica (este efeito parece ser dose-dependente).^{26,28}

Segundo a OMS, no tratamento de malária simples por qualquer espécie de plasmódio deve ser instituída terapêutica com a associação de um derivado de artemisina a outro fármaco, embora não haja registo deste esquema em nenhum dos doentes nem esteja incluído nas recomendações portuguesas consultadas. Em Portugal estão disponíveis as combinações artesunato/mefloquina (desde 2005), arteméter/lumefantrina (desde 2010) e arteminol/piperaquina (desde 2011) (Quadro 1 – Anexo 2). Os derivados da artemisina têm uma ação bastante rápida contra os esquizontes hemáticos (diminuem rapidamente a parasitémia) e contra os gametócitos, e atuam nos sistemas membranares do parasita por radicais livres, levando à sua morte. Apesar da emergência de resistências às artemisininas, estas parecem continuar a ser uma arma viável contra a malária, devendo evitar-se esquemas em monoterapia. O agente associado, que tem uma ação mais prolongada, elimina os restantes parasitas e protege contra o desenvolvimento de resistências às artemisininas. Estes esquemas devem ser feitos durante três dias, seguindo as doses recomendadas (disponíveis no Anexo 2). As crianças com peso inferior ou igual a 5 kg devem fazer o mesmo esquema, sendo que apenas a piperaquina está contraindicada em crianças com menos de 6 meses.⁷

Nas infeções por *P. vivax* e por *P. ovale* o tratamento deve ser semelhante ao recomendado para o *P. falciparum*, no entanto os doentes devem realizar, o mais precocemente possível, duas semanas de primaquina para erradicar os hipnozoítos hepáticos. É necessário, antes de iniciar o tratamento, excluir a presença de

défice de G6PD uma vez que nestes doentes a primaquina pode causar anemia hemolítica e ser fatal. No doente com malária por *P. ovale* havia referência no processo clínico que iria realizar o doseamento de G6PD e posteriormente seria prescrita a primaquina. No entanto, no caso de infeção por *P. vivax*, por ser um caso de malária congénita, apenas está indicado que o tratamento seja direcionado aos estadios hemáticos (esquizontes hemáticos), tendo sido utilizado apenas o quinino. Isto porque a infeção é adquirida pelos trofozoítos e não pelos esporozoítos, o que significa que apenas existem os estadios eritrocitários do parasita e não há formação de hipnozoítos, a forma latente do parasita.^{20,28}

Foram registados dois casos de malária grave, que se define pela evidência clínica ou laboratorial de disfunção de órgão grave (Quadro 1). Os dois doentes eram originários de Angola e estavam de férias em Portugal, não havendo, portanto, história de quimioprofilaxia. Num dos casos, o diagnóstico de malária grave foi realizado pela presença de icterícia e insuficiência renal aguda. Noutra, o doente apresentava não só icterícia, mas também hipoglicémia. Estes sintomas são relativamente frequentes neste contexto. Comumente, o fígado está envolvido na malária grave, manifestando-se por icterícia, hepatomegália e elevação das aminotransferases (alterações identificadas no doente). Em alguns casos, pode haver redução dos fatores de coagulação, menor capacidade de metabolizar os fármacos e alterações na gliconeogénese que podem contribuir para hipoglicemia. Mas a hipoglicémia, por vezes responsável por convulsões e coma, está mais frequentemente associada à estimulação das células pancreáticas por fatores derivados do *Plasmodium* e consequente hiperinsulinémia. A insuficiência renal na infeção por *P. falciparum* é multifactorial, predominantemente por lesão tubular, podendo mesmo chegar a necrose tubular aguda. Isto explica-se pelo efeito de aderência dos eritrócitos infetados à microcirculação e consequentes eventos embólicos. A diminuição da deformabilidade das hemácias também leva à diminuição do fluxo sanguíneo sistémico, contribuindo para a isquémia renal. Contribuem ainda para o quadro os mediadores inflamatórios libertados, que induzem vasoconstrição e libertação de catecolaminas, e têm uma toxicidade direta sobre o parênquima renal.³¹

Estes casos de malária grave foram tratados com uma associação de quinino à doxiciclina ou à clindamicina, que é o tratamento recomendado em Portugal para os casos de malária grave. No entanto, a OMS preconiza que, nestes casos, o tratamento deve ser feito com artesunato intravenoso ou intramuscular (fármaco não comercializado em Portugal) nas primeiras 24h e até o doente tolerar alimentação oral, seguido de 3 dias de tratamento com um esquema combinado de derivado de artemisina com outro fármaco. O quinino é apenas a terceira alternativa nestes casos devido à menor mortalidade associada ao uso de artemisinas comparado com o quinino.⁷

Nestes casos de doença grave devem ainda ser monitorizados os sinais vitais, o estado de consciência, a existência de sinais de dificuldade respiratória e desidratação, a glicémia, a diurese e o *Plasmodium* deve ser pesquisado uma vez por dia. Apesar de serem necessários mais estudos sobre os benefícios da exsanguíneo-

transusão, esta deve ser considerada se houver hiperparasitémia (parasitémia >30% independentemente da clínica ou parasitémia >10% se não houver melhoria clínica após 12-24h de terapêutica).^{6,28}

Conclusão

Apesar do diminuto número de doentes estudados, é possível concluir que foram poucos os que realizaram quimioprofilaxia. Faltam dados relativos tanto à razão da não realização de profilaxia como à razão da potencial falência profilática daqueles que a realizaram. Ainda se procura uma vacina que seja eficaz contra a malária, sendo que a vacina RTS,S (Mosquirix™) é a que está numa fase mais avançada de desenvolvimento e vai mesmo ser testada em grande escala no Quénia, Malawi e Gana a partir de 2018. Esta vacina, que consiste na administração de um fragmento de uma proteína do *P. falciparum*, é pouco imunogénica, perdendo eficácia ao longo do tempo, apesar de parecer ser a vacina mais promissora contra a malária. Outra alternativa, a ser desenvolvida no IMM, é a administração de parasitas inteiros de *P. berghei* (parasitas de roedores) geneticamente modificados para incluírem a proteína CS do *P. falciparum* (Pb(PfCS@UIS4)). Deste modo, pretende-se que sejam apresentados os antígenos das espécies do plasmódio que causam infeção aos humanos de forma a induzir imunidade cruzada entre espécies e imunidade específica contra os antígenos dos parasitas causadores de malária em humanos. Esta vacina está agora em fase I do ensaio clínico, em que é administrada a voluntários saudáveis de forma a estabelecer a sua segurança e tolerabilidade.³³⁻³⁵

Relativamente ao tratamento dos episódios simples de malária, é claro e inequívoco que existiu uma alteração do esquema terapêutico a partir de 2010. Antes deste ano, a grande maioria dos internados foi tratada com halofantrina. Este fármaco foi retirado do mercado em novembro de 2013 pelos seus efeitos adversos cardíacos, tendo sido documentados casos fatais após o tratamento de doentes com e sem doença cardíaca pré-existente. De ressaltar que em nenhum dos doentes internados na UIP foram relatadas complicações cardíacas. Depois de 2010, o tratamento vai de encontro ao apresentado na Figura 3 – Anexo 2. No entanto, em Portugal não são seguidas as recomendações da OMS, que tem como base do tratamento esquemas de associação de um derivado de artemisina com outro fármaco. O mesmo sucede com as recomendações de tratamento de malária grave, embora neste caso não esteja disponível em Portugal o fármaco preconizado pela OMS (artesunato intravenoso ou intramuscular). Nos 16 anos considerados não houve casos fatais mas importa referir que não estão contemplados neste trabalho os casos admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos de Pediatria.

Agradecimentos

Agradeço sobretudo à Dra Filipa Prata, minha orientadora neste Trabalho Final de Mestrado, por ter aceite orientar-me numa das últimas etapas do curso. Pela disponibilidade, conselhos, motivação, rigor e simpatia.

Este trabalho não seria possível sem a disponibilidade das pessoas que trabalham nos Arquivos do HSM.

Agradecer ainda aos meus pais, irmãos e avós pela constante presença e apoio, mesmo longe.

Por fim, às amigas e amigos que me acompanham e que permitiram que este trabalho fosse realizado num ambiente de solidariedade e conselhos mútuos.

Bibliografia

- 1 – Public Health London, (2016). *Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK*. Londres: Public Health England.
- 2 – World Health Organization (2015). *World Malaria Report 2015*. França: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- 3 – Arguin, P. and Tan, K. (2015). *Malaria - Chapter 3 - 2016 Yellow Book*. [online] CDC. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria> [acedido a 14 out. 2016].
- 4 – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. *Doenças associadas a artrópodes vetores e roedores*. (2014). Lisboa: Maria Sofia Nuncio e Maria João Alves, pp.53-58.
- 5 – Centers for Disease Control and Prevention, (2016). *Ciclo de vida do Plasmodium spp.*. [imagem]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html> [acedido a 5 jan. 2017].
- 6 – Breman, J. (2016). *Clinical manifestations of malaria in nonpregnant adults and children*. [online] Uptodate.com. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-malaria-in-nonpregnant-adults-and-children> [acedido a 16 dez. 2016].
- 7 – World Health Organization, (2015). *Guidelines for the treatment of malaria*. Itália: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- 8 – Sales dos Santos, C. et al – 2006. ‘Malária – Protocolo Diagnóstico e Terapêutico’, *Acta Pediátrica Portuguesa*, 37 (5), pp. 205-209
- 9 – Daily, J. (2016). *Treatment of uncomplicated falciparum malaria in nonpregnant adults and children*. [online] Uptodate.com. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-uncomplicated-falciparum-malaria-in-nonpregnant-adults-and-children> [acedido a 16 dez. 2016].
- 10 – Hopkins, H. (2016). *Diagnosis of malaria*. [online] Uptodate.com. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-malaria> [acedido a 16 dez. 2016].
- 11 – Management of severe malaria. (2012). 3rd ed. Geneva: World Health Organization.
- 12 – Direção Geral da Saúde, (2012). *Malária*. [online]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/a-direccao-geral-da-saude/comunicados-e-despachos-do-director-geral/malaria.aspx> [acedido a 16 out. 2016].
- 13 – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, (2016). *Boletim Epidemiológico Observações*. Lisboa: Carlos Matias Dias, Elvira Silvestre, pp.19-22.
- 14 – Instituto Nacional de Estatística, (2016). *Estatísticas da Saúde 2014*. Lisboa.

- 15 – Instituto de Higiene e Medicina Tropical. (2017). *Consulta do Viajante - IHMT*. [online]. Disponível em: <http://www.ihmt.unl.pt/consulta-do-viajante/> [acedido a 1 fev. 2017].
- 16 – Serviço Nacional de Saúde, (2017). *Atenção à malária*. [online]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/01/09/atencao-a-malaria/> [acedido a 1 fev. 2017].
- 17 – WHO (2014). Severe Malaria. *Tropical Medicine and International Health*, 19(Suppl. 1), pp.7-131.
- 18 – Arguin, P. and Keystone, J. (2016). *Prevention of malaria infection in travelers*. [online] Uptodate.com. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-malaria-infection-in-travelers> [acedido a 16 dez. 2016].
- 19 – World Health Organization, (2016). *World Malaria Report 2016*. Geneva.
- 20 – Prior, A., Prata, F., Mouzinho, A. and Marques, J. (2012). Congenital malaria in a European country. *BMJ Case Reports*. 10.1136/bcr-2012-007310
- 21 – Mendes, A. (2012). *Repelentes de Insectos*. Revista da Ordem dos Farmacêuticos, 105 (Nov/Dez), pp.129-130.
- 22 – Direção-Geral da Saúde (Março 2017). *Autorizações de venda de biocidas para uso no homem*. Lisboa.
- 23 – Koren, G., Matsui, D. and Bailey, B. (2003). DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ*, 169(3), pp.209-212.
- 24 – Gamo, F. (2014). *Antimalarial drug resistance: new treatments options for Plasmodium*. Drug Discovery Today: Technologies, 11, pp.81-88.
- 25 – Schlagenhauf, P., Adamcova, M., Regep, L., Schaerer, M., Bansod, S. and Rhein, H. (2011). Use of mefloquine in children - a review of dosage, pharmacokinetics and tolerability data. *Malaria Journal*, 10(1), p.292.
- 26 – Kliegman, R., Stanton, B., St. Geme, J., Schor, N., Behrman, R. and Nelson, W. (2016). *Nelson textbook of pediatrics*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier.
- 27 – Mepha. *Folheto Informativo: Mephaquin Lactab*. (2014). [online] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10586&tipo_doc=fi [acedido a 28 fev. 2017].
- 28 – Hospital de Santa Maria, Departamento de Pediatria (2014). *Protocolos de urgência em pediatria*. 3ª ed. Lisboa: ACSM Editora, pp.194-196.
- 29 – Abdul-Ghani, R., Farag, H. and Allam, A. (2013). *Sulfadoxine-pyrimethamine resistance in Plasmodium falciparum: A zoomed image at the molecular level within a geographic context*. Acta Tropica, 125(2), pp.163-190.

- 30 – Severini, C. and Menegon, M. (2015). *Resistance to antimalarial drugs: An endless world war against Plasmodium that we risk losing*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 3(2), pp.58-63.
- 31 – Gomes, A., Vitorino, R., Costa, A., Mendonça, E., Oliveira, M. and Siqueira-Batista, R. (2011). *Malária grave por Plasmodium falciparum*. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(3), pp.358-369.
- 32 – Bouchaud, O., Imbert, P., Touze, J., Dodoo, A., Danis, M. and Legros, F. (2009). *Fatal cardiotoxicity related to halofantrine: a review based on a worldwide safety data base*. *Malaria Journal*, 8(1).
- 33 – Lusa, A. (2017). *Malária. Nova vacina vai ser testada no Quênia, Gana e no Malauí*. [online] Observador. Disponível em: <http://observador.pt/2017/04/24/malaria-nova-vacina-vai-ser-testada-no-kenia-gana-e-no-malau/> [acedido a 31 mai. 2017].
- 34 – Freitas, A. (2017). *Vacina da malária desenvolvida por portugueses avança para ensaio clínico*. [online] PÚBLICO. Disponível em: <https://www.publico.pt/2017/05/30/ciencia/noticia/vacina-da-malaria-desenvolvida-por-portugueses-avanca-para-ensaio-clinico-1773982> [acedido a 31 mai. 2017].
- 35 – Duarte, M. (2014). *Characterization of a new malaria vaccine candidate against Plasmodium vivax using genetically modified rodent Plasmodium parasites*. Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Anexo 1: Resultados

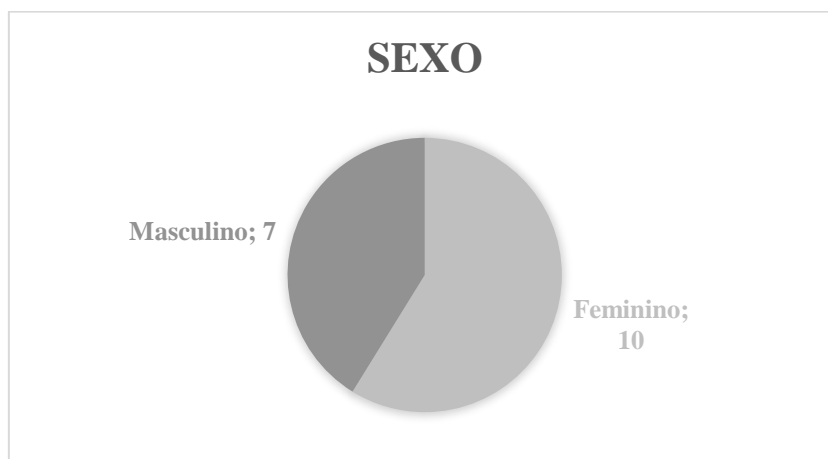


Gráfico 1- Sexo das crianças internadas por malária

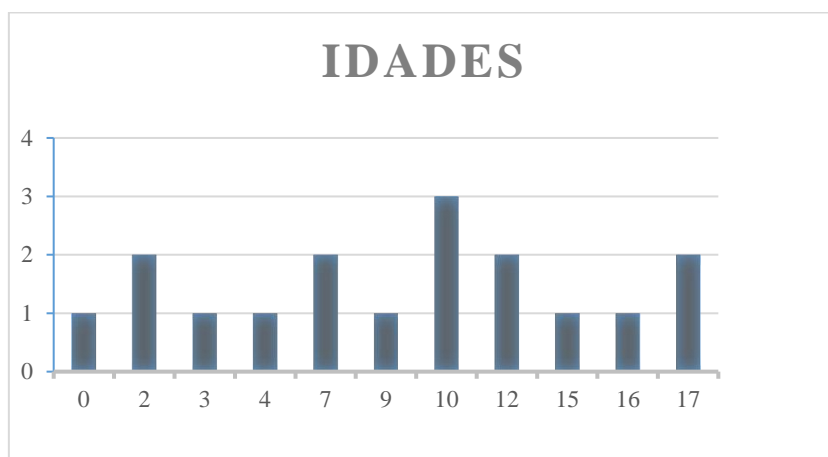


Gráfico 2- Idades das crianças internadas por malária

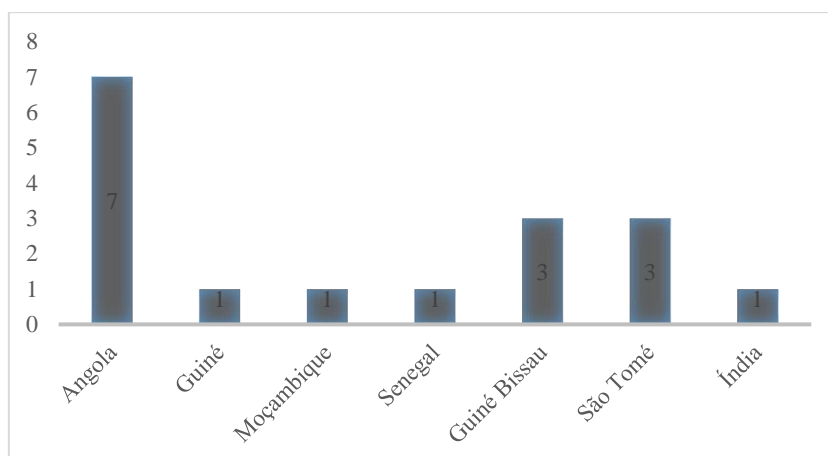


Gráfico 3 - País de origem/viagem das crianças internadas

Sinais/ Sintomas	Malária grave (2)	<i>P.falciparum</i> (10)	<i>Plasmodium spp.</i> (3)	<i>P. ovale</i> (1)	<i>P. vivax</i> (1)	Total
Febre	1	10	3	1	1	16
Vómitos	1	9	2	1	1	14
Cefaleias	1	7	2	0	0	10
Dor abdominal	1	4	0	1	0	6
Prostração	2	3	0	0	0	5
Tosse	0	2	2	0	0	4
Diarreia	2	1	0	0	0	3
Icterícia	2	1	0	0	0	3

Tabela 1 – Manifestações iniciais dos doentes, em função da infeção (número de doentes).

Temperatura (°C)	Número de doentes	%
39	4	25%
40	5	31%
Não quantificada	7	44%

Tabela 2 – Temperatura axilar máxima no início da doença

Infeção	Hb entrada (g/dL)	Hb mais baixa (g/dL)	Leucócitos	Neutrófilos (%)	Plaquetas	PCR (mg/dl)	Parasitemia (%)	ALT/AST (U/L)	U/Cr (mg/dl)	Idade (anos)
MS, <i>P. falciparum</i>	8,2	7,4	4340	68	73000	13,6	0,5			10
MS, <i>P. falciparum</i>	10,7	10,7	8900	71	184000	9,7	0,5	164/313		3
MS, <i>P. falciparum</i>	12,5	11,1	5840	84	71000	16	3,5	24/30	31/1,3	17
MS, <i>P. falciparum</i>	8,3	7,4	13900	58	35300	18,1		26/37		4
MS, <i>P. falciparum</i>	10,3	10,3	14400	80	184000	3,7	4,3	16,4/24	42/-	7
MS, <i>P. falciparum</i>	6,6	6,6	4160	52	33000	11,8		13/29	32/0,6	7
MS, <i>P. falciparum</i>	12,1	9,8	7100	93	21000	7,9	0,25		42/1,0	10
MS, <i>P. falciparum</i>	10,7	9,7	9670	78	258000	1,7	0,5	17/26	33/0,5	2
MS, <i>P. falciparum</i>	13,3	12,2	4590	85	60000	0,9		105/86	-/0,6	12
MS, <i>P. falciparum</i>	13,7	13,7	5920	37	205000	3,87				17
MS, <i>P. ovale</i>	12,1	12,1	5990	80	150000	1,8				10
MC, <i>P. vivax</i>	9,7	6,9	6470	16	39000	7,5				0
MS, <i>Plasmodium spp</i>	13,4	10,6	9090	62	174000	10,1	2,0		27/0,6	17
MS, <i>Plasmodium spp</i>	10,8	10,8			82700	9,2				9
MS, <i>Plasmodium spp</i>	11,9	9,5	8180	70	132000	14	0,1	13/26	38/0,7	12
MG, <i>P. falciparum</i>	13,1	10,8	3600	71	41000	5,86	4,3	236/309		15
MG, <i>P. falciparum</i>	7,2	5,6	11220	63	36000	15	3,2		67/1,3	16

Tabela 3 – Valores laboratoriais dos doentes internados, de acordo com a infeção e a idade do doente. ALT – alanina aminotransferase, AST – aspartato aminotransferase, Cr – creatinina, Hb – hemoglobina, MC – Malária congénita, MG – Malária grave, MS – Malária simples, PCR – proteína C reativa, U – ureia.

Esquema terapêutico	2000	2001	2002	2006	2007	2010	2012	2013	2016	TOTAL
Halofantrina	3	2	4	1*						9 (10)
Quinino + Outro							1	1 ^a	1 ^a	3
Mefloquina						1	1			2
Quinino				1*	1 ^c					2
Atavaquona/Proguanil									1	1

Tabela 4 – Número de doentes que realizaram a terapêutica indicada, por ano.

* Falência terapêutica com halofantrina, tendo o tratamento sido completado com quinino. ^a Casos de malária grave.

^c Caso de malária congénita

Anexo 2: Fármacos no tratamento e profilaxia da malária em Portugal

Neste anexo são apresentados os fármacos atualmente disponíveis em Portugal para prevenção e tratamento da malária.

Atavaquona/Proguanil

A atavaquona é o único fármaco antimalárico que atua através da inibição do citocromo B (Cytb), sendo a sua ação potenciada pelo proguanil. Este citocromo é essencial ao bom funcionamento da cadeia transportadora de eletrões. No parasita, o complexo ao qual o Cytb pertence, oxida a coenzima Q após a sua redução por diferentes desidrogenases mitocondriais. Uma dessas enzimas é a desidrogenase diidroorotato, fundamental à biossíntese de pirimidina. Sendo o *Plasmodium spp.* incapaz de utilizar as pirimidinas do hospedeiro, e a inibição do Cytb leva à depleção das suas reservas, culminando na morte do parasita. Atualmente, a atavaquona é usada em combinação com o proguanil (Malarone®), tendo sido já descritas resistências a esta associação. As mutações mais frequentes são pontuais, no codão 268 do Cytb. No entanto, como as mutações no Cytb levam a uma inaptidão do parasita, a resistência não é comum e é segura a utilização de atavaquona-proguanil na profilaxia e tratamento da malária.¹

Este fármaco pode ser usado como profilaxia e no tratamento da malária não complicada. A profilaxia deve ser iniciada 1 a 2 dias antes de viajar, durante a estadia e durante os 7 dias seguintes ao regresso. Tem uma toma diária que deve ser sempre à mesma hora. Está indicado na profilaxia e tratamento do *P. falciparum* sensível e resistente à cloroquina e atua também contra as restantes espécies de *Plasmodium*. Contudo, não previne a formação de hipnozoítos pelo *P. vivax* e *P. ovale*. Este fármaco parece ser vantajoso para viajantes que não tenham planeado a viagem com antecedência e naqueles com estadias curtas. O seu elevado custo, o facto de não existir em suspensão oral, os comprimidos não serem divisíveis e a escassa experiência na profilaxia de longa duração são entraves à sua utilização. A duração máxima da profilaxia não está estabelecida, na Europa varia de 5 semanas a 3 meses, nos EUA não está estabelecido um limite de utilização. As formulações para adultos (100 mg de proguanil com 250 mg de atavaquona) perdem eficácia quando divididas, existindo comprimidos pediátricos que contêm 25 mg de proguanil com 62,5 mg de atavaquona (não comercializados em Portugal). Os efeitos adversos são raros, sendo os mais frequentes dor abdominal, náuseas, vómitos e cefaleias. Não é recomendada a sua administração a crianças que pesem menos de 5 kg, grávidas ou doentes com insuficiência renal grave.¹⁻³

Cloroquina

A cloroquina concentra-se no lisossoma do parasita e interfere na formação do pigmento malárico (hemozoína), formando-se o complexo ferriprotoporfirina IX-cloroquina, altamente tóxico para o parasita. A cloroquina tem sido, de longe, o antimalárico mais utilizado devido ao seu excelente perfil de eficácia e baixo custo. Por outro lado, a resistência do *P. falciparum* a este fármaco é considerada universal, sendo raramente utilizada em monoterapia.^{1,3}

A resistência do *P. falciparum* à cloroquina é mediada pelo gene *cloroquine resistance transporter* (Pfcr) e depende da presença da mutação K76T na proteína PfCRT. A forma mutada deste transportador reduz a acumulação de cloroquina no vacúolo digestivo do parasita onde a polimerização do heme acontece. A mutação K76T é necessária, mas não suficiente, para conferir resistência à cloroquina e pode ser usada como marcador molecular. A expressão do gene *multi-drug resistance 1* (Pfmdr1) é também relevante na resistência à cloroquina e a sua amplificação e sobre-expressão leva ainda à resistência à mefloquina, à lumefantrina e ao quinino. A sua ação consiste em sequestrar os fármacos em vacúolos, onde são menos lesivos para o parasita.¹

Desde os anos 50 que a cloroquina é o tratamento de escolha como esquizotocida hemático da infecção por *P. vivax*, em associação com a primaquina para eliminar os hipnozoítos e, desta forma, prevenir recidivas. A resistência à cloroquina pelo *P. vivax* surgiu em 1989 na Papua Nova Guiné, quarenta anos após a sua introdução e trinta anos após o aparecimento da resistência no *P. falciparum*. A resistência do *P. vivax* à cloroquina aparece associada à mutação Y976F no gene *pvmdr1*, homólogo do *pfmdr1*. Apesar desta resistência, a cloroquina mantém a sua eficácia na maioria das regiões. Não obstante, a resistência desta espécie à cloroquina é um problema real que parece estar a alastrar, apesar dos escassos relatórios de vigilância sobre o assunto.^{1,4}

Posto isto, a cloroquina tem ação contra todas as espécies do plasmódio, exceto as estripes de *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes. Não tem qualquer atividade contra os hipnozoítos do *P. vivax* e do *P. ovale*. Em Portugal, é recomendada a sua utilização no tratamento de malária grave (em associação com quinino), no tratamento de malária simples e na profilaxia (associada ou não ao proguanil). Não deve ser usada em doentes com história de epilepsia e pode levar a crises de psoríase e *miastenia gravis*. Estão relatadas hipoglicémias graves em doentes com e sem diabetes.⁴⁻⁶

Relativamente ao esquema profilático, a primeira toma deve ser 1 a 2 semanas antes da viagem e deve fazer-se a profilaxia durante a estadia e durante as 4 semanas seguintes ao regresso. É realizada uma toma semanal, que deve ser sempre no mesmo dia da semana. Perturbações gastrointestinais, cefaleias, tonturas, visão turva, insónias e prurido são os efeitos adversos descritos. Pode ser utilizada em crianças independentemente do peso, embora o seu sabor amargo possa ser uma limitação na adesão à terapêutica. Deve ter-se especial atenção às dosagens nas crianças dada a sua toxicidade em sobredosagem. Pode ser utilizada como profilaxia de longa duração, sendo recomendável a realização de um exame oftalmológico a cada 6 a 12 meses após 6 anos de utilização.^{3,7}

Os episódios simples por *P. malariae*, *P. ovale* e *P. vivax* devem ser tratados com cloroquina durante 3 dias.⁶

Doxiciclina

Este fármaco é lipofílico e tem uma ação intracelular ao ligar-se ao mRNA ribossomal e inibir a síntese proteica.³

Tem atividade contra o *P. falciparum* sensível e resistente à cloroquina, bem como contra as restantes espécies de *Plasmodium*. Pode ainda oferecer proteção adicional contra infecções por rickettsias e pela *Leptospira spp.*. Não previne os hipnozoítos da malária por *P. vivax* e *P. ovale*.⁸

A doxiciclina pode ser usada em associação com o quinino para tratar infecções de malária grave e também em monoterapia como profilaxia. O regime profilático com este fármaco deve ser realizado com uma toma diária, à mesma hora, com início 1 a 2 dias antes da viagem, durante a mesma e até 4 semanas depois do regresso. Estão descritos efeitos adversos em cerca de 20% dos utilizadores: fotossensibilidade ligeira e transitória, infecções fúngicas vaginais, sintomas gastrointestinais e esofagite. Para evitar a esofagite deve ser administrada com muita água. A eficácia dos contraceptivos orais poderá ser diminuída. A doxiciclina está contraindicada na alergia a tetraciclina, grávidas e crianças com idade inferior a 8 anos.^{2,3}

Mefloquina

Atua como esquizotocida hemático, mas é desconhecido o seu mecanismo de ação preciso.^{3,8}

É eficaz na prevenção de malária por todas as espécies de *Plasmodium*, incluindo as espécies de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. No entanto, foram descritas resistências a este fármaco na região de fronteira entre a Tailândia e o Camboja, áreas da China, Burma, Vietname e Laos. Também não se revela eficaz na prevenção de hipnozoítos na infecção pelos *P. vivax* e *P. ovale*.⁹ Está também indicada no tratamento de episódios não complicados de malária.^{5,6}

Relativamente ao esquema profilático, a mefloquina deve ser iniciada 2 semanas antes da viagem, tomada durante a deslocação e 4 semanas após o regresso. Deve ser evitada em viajantes de última hora uma vez que leva algum tempo a atingir a concentração sérica profilática. A posologia é uma vez por semana, no mesmo dia da semana. Foram relatados como efeitos adversos perturbações do trato gastrointestinal, cefaleias, insónias, pesadelos, alterações visuais, depressão, ansiedade e tonturas. Estão também descritas raras, mas graves perturbações neuropsiquiátricas (neuropatias sensoriais e motoras, agitação, alterações do humor, ataques de pânico, alterações da memória, confusão, alucinações, agressão, paranoia e encefalopatia) pelo que a mefloquina está contraindicada em pessoas com antecedentes de depressão, distúrbios de ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia, outros distúrbios psiquiátricos major e convulsões. Foram também reportadas alterações da condução cardíaca em doentes medicados com mefloquina, nomeadamente, bradicardia sinusal, arritmia sinusal, bloqueio auriculoventricular de 1º grau, prolongamento do intervalo QTc e alteração das ondas T. Por esta razão deve ser utilizada com precaução em indivíduos com história de alterações da condução cardíaca. Pode ser usada para esquemas profiláticos de longa duração, se não houver evidência de efeitos adversos a curto prazo, até 3 anos. Neste caso, devem ser monitorizados os parâmetros hepáticos (pela metabolização pelo citocromo P450) e feitas avaliações oftalmológicas, periodicamente.^{2,3,10,11}

A utilização de mefloquina em crianças com menos de 5 kg de peso é limitada. O uso de mefloquina para tratar a malária na população pediátrica pode estar associado a vômitos, podendo causar falência terapêutica. Este efeito parece ser dose-dependente.^{11,12}

É o fármaco mais prescrito na Consulta do Viajante Pediátrica no HSM/CHLN, especialmente quando se trata de viagens para países endêmicos de malária com resistências conhecidas à cloroquina. As grandes vantagens da mefloquina nas crianças é ter apenas uma toma semanal, os comprimidos poderem ser divisíveis e manipulados, serem compartilhados e poderem ser utilizados por períodos mais prolongados (até três anos). Desta forma, diminui-se o risco de incumprimento profilático.¹³

Primaquina

A primaquina atua em várias fases do ciclo de vida do *Plasmodium*, incluindo hipnozoítos, esquizontes, gametócitos e nas fases assexuais do *P. vivax*. No entanto, o seu mecanismo de ação não é conhecido. É usada para prevenir as recidivas do *P. vivax* e do *P. ovale*, sendo o único fármaco eficaz contra os hipnozoítos destas espécies. Pode ser usada na profilaxia terminal e na profilaxia primária. Como profilaxia primária (aquela que é realizada antes, durante e após a viagem), está indicada nos viajantes com destino a regiões endêmicas de *P. vivax* (como o México e a América Central).³

A profilaxia tem como base a toma de primaquina 1 a 2 dias antes de viajar, durante a viagem e 7 dias após o regresso. Deve ser realizada uma toma diária, sempre à mesma hora. Os efeitos adversos reportados são tonturas, náuseas, vômitos, dor abdominal e prurido. É importante garantir que o viajante não tem défice de G6PD uma vez que nestes doentes a primaquina pode causar anemia hemolítica e ser fatal. Está contraindicada na gravidez e durante a amamentação.^{1,2,10}

Pode ainda estar recomendada a realização de profilaxia terminal, utilizada para evitar recidivas ou apresentações clínicas de início tardio provocadas pelos hipnozoítos de *P. ovale* ou *P. vivax*. Meses após a infeção inicial, os hipnozoítos passam a esquizontes hepáticos, provocando infeção ativa. A profilaxia terminal deve ser usada nos viajantes para regiões endêmicas de malária transmitida pelo *P. vivax* e *P. ovale*, mas onde o *P. falciparum* é a espécie endêmica predominante. Nestes casos, os viajantes devem fazer profilaxia com um dos fármacos anteriores, ativo contra os estádios eritrocitários do parasita, antes, durante e após a viagem, e a primaquina deve ser associada ao regime após o regresso, durante 14 dias, na dose de 0,3mg/kg/dia. Desta forma, os hipnozoítos hepáticos são eliminados.^{2,3,6,10}

Este fármaco não é utilizado na terapêutica da malária.

Quinino

O quinino é um alcalóide quinoleico que inibe a síntese de ácidos nucleicos, a síntese proteica e a glicólise do *Plasmodium spp.* e pode ligar-se ao pigmento hemozoína nos eritrócitos parasitados. Está disponível na forma de sulfato e de cloridrato. É um esquizonticida hemático contra o *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P.*

malariae. Contudo, o seu mecanismo concreto é desconhecido. Foram reportadas resistências em algumas áreas da América do Sul, no Sudeste Asiático e no Bangladesh pelo *P. falciparum*.^{14,15}

É utilizado no tratamento da malária e é a primeira linha nas infeções graves e nas simples, sendo eficaz na malária resistente à cloroquina. Nos casos de doença grave por *P. falciparum* o quinino deve ser associado à clindamicina ou à doxiciclina. A terapêutica deve ser administrada por via endovenosa e ter uma duração de 7 dias. É importante a monitorização cardíaca dada a cardiotoxicidade do quinino. As restantes espécies do plasmódio raramente causam doença grave, mas caso isso se verifique e o doente necessite de internamento, o tratamento deve ser semelhante ao do *P. falciparum*.^{5,6,14}

Este fármaco provoca efeitos adversos na maioria dos utilizadores, embora com diferentes graus de gravidade. Nos sintomas mais ligeiros incluem-se cefaleias, suores, náuseas, acufenos, alterações da acuidade auditiva, vertigens ou tonturas, visão turva e alterações da perceção da cor. Mais graves são amaurose, surdez, vómitos, diarreia, dor abdominal e perturbações do ritmo ou condução cardíacos. A maioria destes sintomas são reversíveis com a interrupção do fármaco.^{14,16}

Está contraindicado em doentes com prolongamento do intervalo QTc, défice de G6PD, *miastenia gravis*, hipersensibilidade ao quinino, mefloquina ou quinidina e com neurite ótica.¹⁶

A utilização de quinino na gravidez deve ser ponderada se o potencial benefício para a grávida for superior ao potencial risco para o feto. Isto porque não existe evidência suficiente em humanos que comprove a sua segurança na mulher grávida.^{15,16}

Derivados das artemisinas

O mecanismo de ação das artemisinas não é conhecido. No entanto, pensa-se que esteja relacionado com a geração de intermediários reativos mediados por catiões e a redução da ponte de peróxido.

Princípios ativos	Nome Comercial	Dosagem (mg)
Artenimol + Piperaquina	Eurartesim®	40 + 320
Artesunato + Mefloquina, cloridrato	Falcitrim®	200 + 275
Arteméter + Lumenfantrina	Airalam®	20 + 120

Quadro 1 - Combinações com derivados de artimisinina disponíveis em Portugal

Piperaquina + Artenimol

Está indicado no tratamento de malária simples por *P. falciparum* ou *P. vivax* e é considerado eficaz contra as restantes espécies. A piperaquina atua de forma semelhante à cloroquina, concentrando-se no lisossoma do parasita e interferindo na formação da hemozoína, o que leva à formação de um complexo altamente tóxico para o parasita. Apesar deste mecanismo de ação similar, é ativa contra as espécies resistentes à cloroquina. Pode ser administrado a crianças com idade igual ou superior a 6 meses e peso igual ou superior a 5 kg e deve

ser tomado com água e sem alimentos (nem 3 horas antes nem 3 horas depois), durante 3 dias consecutivos, à mesma hora. Em crianças, os efeitos adversos mais frequentes são síndrome gripal, tosse e febre. O uso deste fármaco é contraindicado em doentes com malária grave, naqueles em risco de prolongamento do intervalo QTc ou arritmias cardíacas, ou que tomem medicamentos que possam afetar o ritmo cardíaco. Em crianças com idade inferior a 5 anos existe um risco três vezes superior de falência terapêutica, relativamente a crianças mais velhas e adultos. Isto explica-se pela menor concentração plasmática da piperquina neste grupo etário.^{7,17}

Peso corporal (kg)	Dose diária (mg)		Número de comprimidos
	Artemimol	Piperaquina	
5 a <8	20	160	½
8 a <11	30	240	¾
11 a <17	40	320	1
17 a <25	60	480	1 + ½
25 a <36	80	640	2
36 a <60	120	960	3
60 a <80	160	1280	4
≥80	200	1600	5

Quadro 2 – Dose diária recomendada de Artemimol + Piperaquina de acordo com o peso, em quilogramas (kg)

Artesumato + Mefloquina

Indicado no tratamento de malária não complicada provocada por *P. falciparum*. Este medicamento é constituído por três comprimidos (um de artesumato 200 mg e dois de mefloquina 250 mg), que devem ser tomados simultaneamente uma vez por dia, durante 3 dias consecutivos. Está contraindicado em doentes com insuficiência renal ou hepática, mulheres grávidas ou a amamentar e em doentes com história de alterações graves do foro psiquiátrico. Os efeitos adversos frequentemente relatados são anorexia, hipocaliemia, cefaleias, vertigens, distúrbios gastrointestinais e astenia. O grande problema deste fármaco é a adaptação à população pediátrica. Existem formulações pediátricas, com 25 mg de artesunato e 55 mg de cloridrato de mefloquina, mas não estão disponíveis em Portugal e o esquema terapêutico recomendado pela OMS (tabela) não é adaptável à concentração comercializada em Portugal (200 mg de artesunato e 275 mg de cloridrato de mefloquina).^{7,18}

Peso corporal (kg)	Dose diária (mg) de artesunato + mefloquina	Número de comprimidos
5 a <9	25 + 55	1
9 a <18	50 + 110	2
18 a <30	100 + 220	3
≥30	200 + 440	4

Quadro 3 – Dose diária recomendada de Artesunato + Mefloquina de acordo com o peso, em quilogramas (kg)

Arteméter + Lumefantrina

Está indicado no tratamento de malária simples por *P. falciparum* ou *P. vivax* e é considerado eficaz contra as restantes espécies. A lumefantrina previne a detoxificação do heme nos vacúolos do parasita, causando a acumulação deste pigmento tóxico. Pode ser tomado por crianças com peso igual ou superior a 5 kg e deve ser tomado com alimentos ou com bebidas que tenham gordura, como o leite, uma vez que a sua absorção é aumentada com a ingestão de gorduras. O esquema de tratamento nas crianças com mais de 12 anos ou mais de 35 kg é uma dose de quatro comprimidos às 0h e cinco doses de quatro comprimidos cada toma às 8, 24, 36, 48 e 60 horas. Crianças com peso entre os 5 e os 35 kg, devem ser feitas seis doses, com um a três comprimidos (ver tabela). Este medicamento está contraindicado em doentes com malária grave e que tenham doenças congénitas ou adquiridas que resultem num prolongamento do QTc, história familiar de síndrome congénito do QT longo ou morte súbita ou alterações eletrolíticas como a hipocaliémia e a hipomagnesiémia. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados em crianças são palpitações, cefaleias, tonturas, tosse, sintomas gastrointestinais, exantemas, artralgias e mialgias, anorexia, astenia e fadiga e perturbações do sono. Outra vantagem deste tratamento é a não utilização da lumefantrina em monoterapia.^{7,9}

Peso corporal (kg)	Dose diária (mg) arteméter + lumefantrina	Número de comprimidos
5 a <15	20 + 120	1
15 a <25	40 + 240	2
25 a <35	60 + 360	3
≥35	80 + 480	4

Quadro 4 – Dose diária recomendada de Arteméter + Lumefantrina de acordo com o peso, em quilogramas (kg)

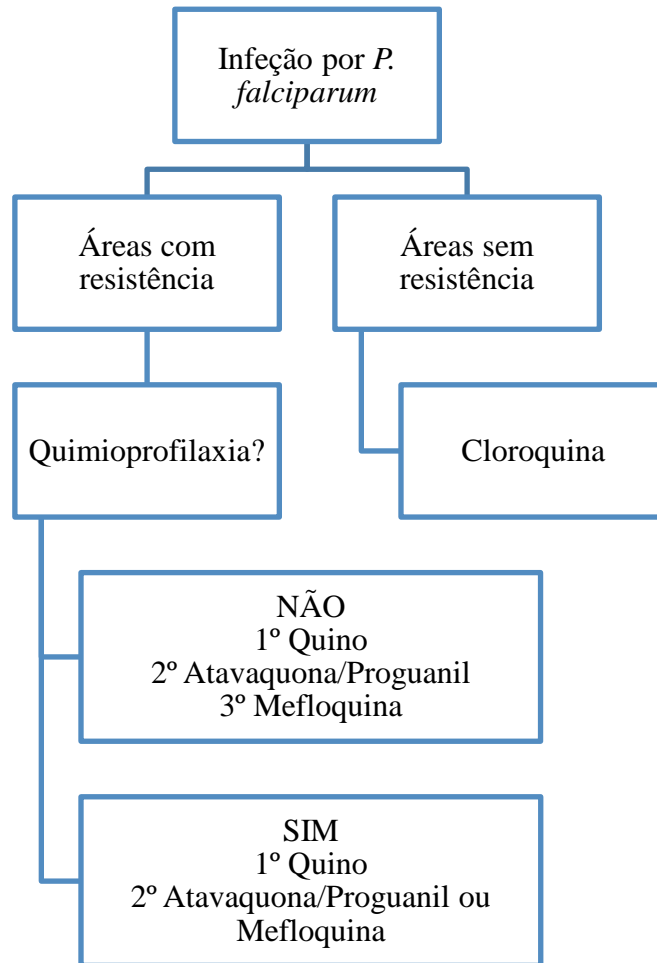


Figura 1 - Tratamento da infecção simples por *P. falciparum*⁵

Quadro 5. Terapêutica da malária grave por <i>P. falciparum</i> ^{5,6}
Administração ev durante 7 dias
Quinino-cloridrato
<ul style="list-style-type: none"> • 1ª dose: 20mg/kg diluído em SG 5% para 2mg/mL (perfusão de 4h) • Dose de manutenção (8-12h após a 1ª dose): 10 mg/kg/dose de 8/8h (perfusão de 4h) • Passar a 5-7 mg/kg/dose se via ev >48h • Passar a via oral 10 mg/kg/dose de 8/8h assim que tolerância oral
+
Clindamicina
<ul style="list-style-type: none"> • 20-40 mg/kg/dia (até 2700mg/dia) de 8/8h
Ou +
Doxiciclina
<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos dispersíveis pela SNG • 3 mg/kg/dia (até 100mg) em dose única diária (>8 anos)

Quadro 6. Antimaláricos nos episódios simples ^{2,5,6}		
Via oral preferencial		
Quinino-sulfato 7 dias	1ª dose: 15-20 mg/kg Seguintes: 10 mg/kg/dose de 8/8h (máximo: 1800mg/dia)	
Atavaquona/Proguanil (Malarone®) 3 dias, toma única diária	5-8kg: 50mg 9-10kg: 75mg 11-20kg: 100mg	21-30kg: 200mg 31-40kg: 300mg >40kg: 400mg
Mefloquina (Mephaquine®)	15 mg/kg + 10 mg/kg 12h depois	
Cloroquina (Resoquina®)	1ªdose: 10mg/kg Seguintes: 5mg/kg (6h, 24h, 48h)	

Quadro 7. Doses usadas na quimioprofilaxia da malária ^{2,5,6}	
Atavaquona/Proguanil	11-20 kg – 25mg/dia 21-30 kg – 50 mg/dia 31-40 kg – 75 mg/dia >41 kg – 100 mg/dia
Cloroquina	5 mg/kg/semana
Cloroquina/Proguanil	5 mg/kg/semana
Doxiciclina	1,5 mg/kg/dia
Mefloquina	5 mg/kg/semana OU 5-9 kg – 1/6 cp/sem. 10-19 kg - 1/4 cp/sem. 20-30 kg - 1/2 cp/sem. 31-45 kg - 3/4 cp/sem. >45 kg – 1 cp/sem.
Primaquina	0,5 mg/kg/dia

Bibliografia

- 1 – Gamo, F. (2014). *Antimalarial drug resistance: new treatments options for Plasmodium*. Drug Discovery Today: Technologies, 11, pp.81-88.
- 2 – Arguin, P. and Tan, K. (2015). *Malaria - Chapter 3 - 2016 Yellow Book*. [online] CDC. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria> [acedido a 14 out. 2016].
- 3 – Public Health London, (2016). *Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK*. Londres: Public Health England.
- 4 – Severini, C. and Menegon, M. (2015). *Resistance to antimalarial drugs: An endless world war against Plasmodium that we risk losing*. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 3(2), pp.58-63.
- 5 – Sales dos Santos, C. et al – 2006. ‘Malária – Protocolo Diagnóstico e Terapêutico’, *Acta Pediátrica Portuguesa*, vol. 37, nº5, pp. 205-209

- 6 – Hospital de Santa Maria, Departamento de Pediatria (2014). *Protocolos de urgência em pediatria*. 3ª ed. Lisboa: ACSM Editora, pp.194-196.
- 7 – World Health Organization, (2015). *Guidelines for the treatment of malaria*. Itália: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- 8 – Daily, J. (2016). *Treatment of uncomplicated falciparum malaria in nonpregnant adults and children*. [online] Uptodate.com. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-uncomplicated-falciparum-malaria-in-nonpregnant-adults-and-children> [acedido a 16 dez. 2016].
- 9 – Novartis Farma – Produtos Farmacêutico, SA (2014). *RCM Riamet*. [online] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30790&tipo_doc=rcm [acedido a 4 mar. 2017]
- 10 – Arguin, P. and Keystone, J. (2016). *Prevention of malaria infection in travelers*. [online] Uptodate.com. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-malaria-infection-in-travelers> [acedido a 16 dez. 2016].
- 11 – Labesfal –Laboratórios Almiro S.A. (2006) *RCM Quinina Labesfal*. [online] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38081&tipo_doc=rcm [acedido a 28 fev. 2017].
- 12 – Schlagenhauf, P., Adamcova, M., Regep, L., Schaerer, M., Bansod, S. and Rhein, H. (2011). *Use of mefloquine in children - a review of dosage, pharmacokinetics and tolerability data*. *Malaria Journal*, 10(1), p.292.
- 13 – Kliegman, R., Stanton, B., St. Geme, J., Schor, N., Behrman, R. and Nelson, W. (2016). *Nelson textbook of pediatrics*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier.
- 14 – WHO REPORT 2016 World Health Organization, (2016). *World Malaria Report 2016*. Geneva.
- 15 – Acofarma distribuição S.A., (2014). *Sulfato de Quinina e Cloridrato de Quinina. Fichas de informação técnica*. [online] Disponível em: http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/6252-53181269ec56eca0fcca853a4e29f8de9bb290a8/main/files/Quinina%20sulfato%20y%20quinina%20cloridrato_022302a_PT.pdf [acedido a 4 mar. 2017].
- 16 – Mutual Pharmaceutical Company, Inc., (2014). *Quaalatin (quinine sulfate)*. [online] Filadélfia. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021799s024lbl.pdf [acedido a 4 mar. 2017].

17 – Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A (2008). *RCM Eurartesim*. [online] Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160909135682/anx_135682_pt.pdf [acedido a 4 mar. 2017]

18 – Mepha (2015). *RCM Falcitrim*. [online] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36877&tipo_doc=fi [acedido a 4 mar. 2017]