

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Malária. Tratamento e Prevenção.

Consulta do viajante.

Nikolay Nikolaev Tomov

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Malária. Tratamento e Prevenção.
Consulta do viajante.**

Nikolay Nikolaev Tomov

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professora Doutora Francisca da Conceição Lopes

2017

Resumo

O controlo da malária, uma doença infecciosa provocada pelo protozoário *Plasmodium*, transmitida pelo mosquito fêmea do género *Anopholes*, continua a ser um desafio mundial, tanto a nível social, como a nível científico. *P. falciparum*, a espécie responsável pela manifestação mais severa da doença, é também a mais prevalente em África, onde causa milhares de mortes anualmente, dos quais a grande maioria são crianças com idade inferior a 5 anos. Um tratamento adequado, após a confirmação por teste diagnóstico, é absolutamente necessário, visto que a rápida progressão da doença pode torná-la fatal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda vários regimes de tratamento, no entanto, outro problema que se levanta é a falta de acesso aos mesmos pela população. Uma das fortes apostas no combate à malária consiste assim na prevenção da mesma, através de medidas a adotar pela população local, como também pelas pessoas que visitam as áreas endémicas, e o uso de antimaláricos com objetivo profilático.

Educação da população é um passo importante, que no caso dos viajantes, é realizado com algumas semanas de antecedência através de uma Consulta do Viajante. Aí é transmitida a informação essencial para que o risco de contrair a doença seja mínimo, tal como a seleção de um regime de profilaxia adequado ao indivíduo e ao destino. Idealmente, uma vacina capaz de imunizar eficazmente todos os indivíduos estaria na base da eliminação da doença, no entanto, esta ainda continua em desenvolvimento, tal como novos antimaláricos capazes de responder aos casos emergentes de resistências. Programas de acesso às diferentes formas de combate à doença também fazem parte dos planos para um futuro livre de malária.

Palavras-chave: Malária, Plasmodium, Anopholes, Consulta do Viajante

Abstract

The management of malaria, an infectious disease caused by the *Plasmodium* protozoan, transmitted by the female of the *Anopholes* mosquito, is still a challenge, both socially and scientifically. *P. falciparum*, the species responsible for the most severe manifestation of the disease, is also the most prevalent in Africa, where causes thousands of deaths every year, most of them children under 5 years of age. Adequate treatment, after confirmation by a diagnostic test, is absolutely necessary, since the fast progression of the disease can be fatal. The World Health Organization (WHO) recommends several treatment regimens, however, another problem that arises is the lack of access to them by the population. Therefore, one of the strong investments in the fight against malaria is prevention, through measures to be adopted by the local population and by people visiting endemic areas, as well as the use of antimalarials for a prophylactic purpose.

Educating the population is an important step, which in the case of travelers, is carried out a few weeks in advance through The Pretraveler Consultation. There, on the spot, essential information is given so that the risk of contracting the disease is minimal, also an appropriate prophylaxis regimen for the individual and the destination is selected. Ideally, an effective vaccine capable of immunizing all individuals would be the key to eliminating the disease, which is yet to be developed, in addition to new antimalarials capable of responding to the emerging cases of resistance. Programs to increase access to different forms of prevention and treatment are also part of the plans for a malaria-free future.

Keywords: Malaria, Plasmodium, Anopholes, The Pretravel Consultation

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Francisca da Conceição Lopes, pela disponibilidade e auxílio na realização da monografia, e pela paciência e calma, tal como aos outros docentes responsáveis pela minha formação e aprendizagem ao longo dos anos na faculdade.

Aos meus pais e avós, pelo apoio moral (e financeiro!). Também pela paciência infinita e compreensão, sem os quais não estaria aqui, ou em lado algum, sequer.

Aos meus amigos e colegas de faculdade pelos bons momentos passados (a estudar) na faculdade, onde também se aprendeu muito.

Abreviaturas

ACT	Artemisin-based combination therapy
AIM	Action and Investment to Defeat Malaria 2016-2030
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DEET	<i>N,N</i> -dietil- <i>meta</i> -toluamida
DGS	Direção Geral da Saúde
DTP	Difteria, tétano e pertússis
EUA	Estados Unidos da América
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase (glucose-6-fosfato desidrogenase)
GTS	Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030
HRP-2	Histidine-rich protein 2
IPTi	Intermittent preventive treatment in infants (tratamento preventivo intermitente em crianças)
IPTp	Intermittent preventive treatment in pregnancy (tratamento preventivo intermitente em grávidas)
IRS	Indoor residual spraying
ITN	Insecticed-treated mosquito net
LAMP	Loop-mediated isothermal amplification
LLIN	Long-lasting insecticidal net
MMV	Medicines for Malaria Venture
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Polymerase chain reaction
PfATP4	<i>Plasmodium falciparum</i> p-type Na ⁺ -ATPase4
PfDHODH	<i>Plasmodium falciparum</i> dehydroorotate dehydrogenase (diidroorotato desidrogenase)
PfEMP1s	<i>Plasmodium falciparum</i> erythrocyte membrane protein 1s
pLDH	pan-specific <i>Plasmodium</i> lactate dehydrogenase (lactato desidrogenase específica para todas as espécies <i>Plasmodium</i>)
Pfs25	<i>Plasmodium falciparum</i> sexual stage protein - 25 kDa
PMD	<i>para</i> -menthane-3,8-diol
QT-NASBA	Quantitative nucleic acid sequence-based amplification

RBM	Roll Back Malaria Partnership
RDT	Rapid diagnosing test
p.o.	<i>per os</i>
REVIVE	Rede de Vigilância de Vetores
RNI	Razão Normalizada Internacional
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SMC	Seasonal malaria chemoprevention (quimioprevenção da malária sazonal)
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SP	sulfadoxina-pirimetamina
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
WHO	World Health Organization

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Agradecimentos	5
Abreviaturas	6
Índice.....	8
1. Introdução	10
2. Objetivos	11
3. Materiais e métodos	12
4. Resultados	13
4.1. História.....	13
4.2. Epidemiologia	15
4.3. Em Portugal	17
4.4. Etiologia.....	18
4.5. Transmissão	19
4.6. Ciclo de vida do parasita.....	19
4.7. Imunidade adquirida	21
4.8. Polimorfismos genéticos	22
4.9. Sintomas.....	23
4.10. Diagnóstico	24
4.11. Tratamento	25
4.11.1. Malária não-complicada por <i>P. falciparum</i>	26
4.11.1.1. Grupos de risco	27
4.11.1.1.1. Grávidas ou a amamentar.....	27
4.11.1.1.1.1. Primeiro trimestre	27
4.11.1.1.1.2. Segundo e terceiro trimestre	28
4.11.1.1.1.3. A amamentar	28
4.11.1.1.2. Crianças.....	28
4.11.1.1.3. Co-infetados com VIH.....	29
4.11.1.1.4. Co-infetados com tuberculose.....	29
4.11.1.1.5. Hiperparasitémia (não complicada)	29
4.11.2. Malária não-complicada por <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. knowlesi</i>	29
4.11.2.1. Fase sanguínea	30
4.11.2.2. Fase hepática (hipnozoíto)	30
4.11.3. Malária grave	30
4.12. Resistências aos antimaláricos	31
4.13. Desenvolvimento de fármacos	31
4.14. Vacina	32
4.15. Consulta do Viajante.....	33
4.16. Prevenção	34
4.16.1. Quimioprofilaxia.....	35
4.16.2. Quimioprevenção	38
4.16.2.1. Tratamento intermitente preventivo em grávidas	38
4.16.2.2. Tratamento intermitente preventivo em crianças.....	39
4.16.2.3. Quimioprevenção sazonal da malária	39
4.17. Perspetivas futuras	39
5. Discussão	41
6. Conclusão.....	43

7. Referências bibliográficas.....	44
8. Anexos	50
A1. Regimes terapêuticos recomendados pela OMS.	50
A1.1. [Arteméter + Lumefantrina].....	50
A1.2. [Artesunato + Amodiaquina]	51
A1.3. [Artesunato + Mefloquina].....	52
A1.4. [Artesunato + SP].....	53
A1.5. [Diidroartemisinina + Piperaquina]	54
A2. Tempos de semi-vida dos fármacos utilizados em quimioprofilaxia	55
A3. Regimes de quimioprofilaxia recomendados pela CDC	56

Índice de Figuras

Figura 1: Prevalência da Malária em 2015.	16
Figura 2: Ciclo de vida de <i>Plasmodium</i> spp.	21
Figura 3: Principais abordagens terapêuticas na profilaxia da malária e o local do ciclo de vida do parasita onde atuam.	38

Índice de Tabelas

Tabela 1: Número de casos notificados de Malária, Portugal 2012-2015.	18
Tabela 2: Objetivos da GTS.....	40

1. Introdução

A malária, ou paludismo, é uma doença causada pela infeção dos eritrócitos por parte do parasita protozoário *Plasmodium*, sendo cinco as principais espécies que afetam o Homem, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, e *P. ovale* (duas espécies), e uma espécie que é responsável pela infeção zoonótica por símios, *P. knowlesi* (1). O parasita é transmitido pelo mosquito fêmea *Anopholes*, maioritariamente entre o escurecer e o amanhecer, já que aí se dão as refeições com sangue do vetor (2).

Trata-se de uma doença febril aguda, que, no mínimo, leva 7 dias até ao aparecimento dos sintomas (2). Inicialmente, estes são inespecíficos (1) e por isso nem sempre atribuídos à malária (2). Caso um tratamento adequado não for logo instituído, a condição pode rapidamente progredir para malária grave (1), e nos casos de *P. falciparum* em particular, pode ser fatal se o tratamento não for iniciado nas primeiras 24 horas (2,3).

Em 2013, 3.2 mil milhões de pessoas encontravam-se em risco de contrair malária (4), e em 2015, foram contabilizados 212 milhões de casos e 429 mil mortes, na maioria crianças com menos de 5 anos de idade (5). Apesar disso, conseguiram-se alguns progressos no que toca ao acesso a testes de diagnósticos e tratamentos apropriados (5). O controlo do vetor e o uso de antimaláricos como profilaxia continuam a ser as principais formas de prevenção, até ser encontrada uma vacina (5).

Viajantes e emigrantes que se deslocam para áreas endémicas estão sob o risco de contrair malária, já que estes não possuem imunidade (2). Se um viajante adoecer no país endémico, este pode ter dificuldade em encontrar cuidados de saúde fidedignos (2). Se apenas apresentar os sintomas após o regresso, os médicos podem não estar familiarizados com a doença, o diagnóstico pode ser atrasado, tal como o tratamento, ou este último pode não estar disponível (2). Nos últimos anos, o número de casos diagnosticados em Portugal tem aumentado, sendo necessário reforçar a preparação dos profissionais de saúde (3). Por outro lado, consultas de Saúde do Viajante são disponibilizadas pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) para avaliar as condições do indivíduo, assim como transmitir informação acerca de cuidados a ter para prevenir potenciais doenças, assim como selecionar um regime profilático (6).

2. Objetivos

O objetivo final deste trabalho de pesquisa é recolher e resumir informação suficiente para contextualizar a malária no mundo e em Portugal, atualmente. Mais concretamente, caracterizar a doença, tal como o agente responsável, a sua transmissão, o seu ciclo de vida, os sintomas apresentados pelo indivíduo, a imunidade adquirida e polimorfismos que fornecem proteção. Pretende-se também fazer abordagem aos métodos de diagnóstico, à terapêutica recomendada e formas de prevenção, entre as quais, a quimioprofilaxia e a quimioprevenção. Outra finalidade foi descrever e localizar a malária ao longo do tempo e das descobertas científicas que acompanharam, mostrar dados estatísticos atuais e deixar um pouco sobre as expectativas futuras em relação à doença, para poder dar sentido ao progresso na luta contra a malária, conferindo-lhe outra dimensão como uma doença global, além de um problema científico.

3. Materiais e Métodos

Para recolher informação de foro científico, recorreu-se principalmente ao motor de busca do *PubMed*, pesquisando palavras-chave como “malaria”, “*Plasmodium*” em conjunto com outros termos mais específicos. Outros motores de busca utilizados foram *Google* e *Google Scholar*. Preferiu-se excluir resultados mais antigos, já que o conteúdo apresentado pode estar menos atualizado, no entanto, para algumas situações, o ano de publicação mostrou-se irrelevante. Optou-se por analisar artigos científicos com formato de *review* ou compostos maioritariamente por informação, já que estes por si analisam outras fontes, sendo mais fácil visualizar uma maior quantidade de informação, sem descrever detalhes de estudos que são desnecessários para o objetivo deste trabalho de pesquisa.

Utilizaram-se também *guidelines* oficiais, de preferência portuguesas, para os regimes terapêuticos apropriados para o tratamento e prevenção, contudo, em Portugal, relativa à malária existe apenas a Orientação nº008/2017 de 17/05/2017, emitida pela Direção-Geral da Saúde (DGS), e esta não foca o tratamento, nem quimioprofilaxia em detalhes específicos, apenas formas de prevenção e indicações gerais. Recorreu-se então a *guidelines* internacionais, como os documentos oficiais emitidos pela OMS, em vários pontos da presente monografia, mais especificamente no tratamento e quimioprevenção, enquanto para a quimioprofilaxia foram utilizadas as indicações fornecidas por *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* e *Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK: 2017*, emitidas por Public Health England.

Noutros dados gerais, como epidemiologia, etiologia, sintomas, diagnósticos, entre outros, deu maior importância à informação disponibilizada nos sites da OMS e CDC em vez de livros científicos, já que estes disponibilizam informação fidedigna destinada à educação da população e são atualizados regularmente.

4. Resultados

4.1. História

Os primeiros registos dos sintomas, que mais tarde seriam chamados de malária, vão desde 2700 A.C., em documentos chineses, o *Nei Ching* (7,8,9), onde eram descritas febres paroxismais repetidas que surgiam repentinamente, associadas a esplenomegália, com uma ocorrência epidémica (9). Registos atribuídos a Hipócrates por volta do século IV A.C. revelam a presença de malária, com febres de periodicidades diferentes, ou seja, provocada por diferentes espécies, na Grécia Antiga (9). Este foi o primeiro a associar os sintomas à altura do ano e locais habitados pelos doentes, que antes disso, seriam atribuídos ao sobrenatural (10). O nome teve origem em Itália, a partir da expressão *mal'aria*, com o significado de “ar estragado” que consistia em miasmas provenientes dos pântanos (8). Ao que parece, a malária apenas atingiu Itália no século II A.C., onde algumas zonas rurais, como a pequena cidade de Campagna, se tinham transformado em autênticos desertos, e cidades como Sicília e Sardenha sofriam de febres sazonais no Verão e Outono, nas fases iniciais do Império Romano (9). Mais tarde, os Romanos associaram a malária a pântanos (7) e águas estagnadas, onde foram feitas drenagens e desenvolvidas infraestruturas como uma intervenção na prevenção da doença (9,10). Durante a prosperidade do Império Romano (cerca de 50 A.C. e 400 D.C.) a malária foi extinta até em zonas como Campagna (9).

É de notar que alguns períodos de ausência e de maior intensidade da malária na cidade italiana de Campagna nos últimos 1500 anos, se correlacionam com períodos de desenvolvimento e decadência da agricultura e economia da zona, o que indica que a ausência da malária está associada ao desenvolvimento urbano (9). A exploração marítima, colonização e mercado de escravos acabaria por levar o parasita aos restantes cantos do mundo e algures no século XIX, a malária atingiu níveis globais (9).

A 6 de Novembro de 1880 (7), deu-se a descoberta pelo francês Charles Louis Alphonse Laveran, médico militar colocado na Argélia, do parasita protozoário responsável pela síndrome da malária, que lhe valeu o Prémio Nobel da Medicina em 1907 (7,10,11). Este tentou explicar o papel das partículas negras no sangue de pessoas com malária e, ao examinar sangue fresco sem qualquer técnica de coloração, observou com sucesso os diferentes estádios do parasita em pessoas que apresentavam “febre do pântano”, assim denominada (10). Mostrou também que os parasitas destruíam o

eritrócito durante o seu desenvolvimento, de onde resultava o pigmento vermelho que mais tarde seria transformado em partículas de melanina, responsáveis pela cor negra observada anteriormente (10). Os estudos de Laveran não se limitaram pela descrição do parasita no sangue, pois também visitou possíveis locais onde poderia encontrar o parasita, tal como o ar, água, solo dos pântanos nos locais de infeção (10,11). Como não teve sucesso a encontrá-lo nesses locais, suspeitou que este poderia estar no corpo do mosquito (10,11), transmitido através da sua picada (11).

Em 1886, foi estabelecido por Camillo Golgi, um neurofisiologista italiano, que haveria duas formas distintas da Malária com diferentes periodicidades, uma com febre terçã, e outra com febre quartã, que também observou que estas produziam diferentes números de merozoítos e que cuja libertação destes para o sangue coincidia com o pico da febre. Camillo Golgi recebeu o Prémio Nobel da Medicina em 1906 (7).

Ronald Ross, cirurgião britânico do exército, focou os seus estudos na transmissão do parasita por mosquitos, e em 1897, colocado na Índia, descobriu que parasitas de *Plasmodium relictum* eram transmitidos às aves através dos mosquitos do género *Culex*, e sugeriu que os parasitas seriam transmitidos a humanos da mesma forma (7,8). Mais tarde, em Serra Leoa, demonstrou que de facto os parasitas seriam transmitidos ao Homem através do mosquito do género *Anopholes*, apesar de já ter sido demonstrado por outros cientistas italianos (8). Ronald Ross foi galardoado o Prémio Nobel da Medicina em 1902 pela sua descoberta (7).

Laveran acreditava que apenas uma espécie de parasita seria responsável, *Oscillaria malariae*, no entanto, investigadores italianos Giovanni Batista Grassi e Raimondo Filetti introduziram os nomes *P. vivax* e *P. malariae* em 1890, e em 1897, o americano William H. Welch deu o nome ao *P. falciparum* (7). Apenas mais tarde, em 1922, John William Watson Stephens descreveu *P. ovale* e em 1931, Robert Knowles e Biraj Mohan Das Gupta descreveram o *P. knowlesi* numa espécie de macaco (7). O primeiro caso de infeção de *P. knowlesi* foi documentado em 1965 (7).

A primeira busca para o tratamento remete para o início do século XVII, em que povos indígenas de Peru que usavam a casca de Cinchona para curar a febre, de onde pode ser obtida a quinina, ainda hoje utilizada (7). Este conhecimento foi adquirido por Jesuítas espanhóis à chegada do Novo Mundo (7), e desde o início, estes e a Coroa Espanhola tentaram controlar a qualidade da casca comercializada na Europa, onde

ganhou popularidade como “pó de Jesuítas” e também *Cortex peruanus*, entre outros, particularmente utilizada para o tratamento de febres intermitentes (12). Cascas com diferentes eficácias e outras de árvores diferentes foram comercializadas, mas só em 1730 a Cinchona foi descrita por botânicos experientes (12). Apenas em 1820 quinina foi extraída e isolada a partir da casca de Cinchona, por Pierre Joseph Pelletier e Joseph Caventou (13). Passou a utilizar-se apenas a quinina purificada em vez da casca na totalidade para o tratamento da malária até 1920, principalmente, tendo então surgido outros fármacos sintéticos mais eficazes (13). Seguiram-se várias tentativas na descoberta de novos antimaláricos, como a cloroquina, descoberta pelo alemão Hans Andersag em 1934 (7), e também substâncias químicas capazes de controlar a transmissão através do vetor (o mosquito), com a descoberta das propriedades inseticidas da diclorodifeniltricloroetano (DDT) por parte de Paul Müller, vencedor do Prémio Nobel da Medicina em 1948 (7,10).

O uso excessivo da cloroquina, na guerra dos Estados Unidos da América (EUA) contra Vietname, levou à perda da sua eficácia e surgiu a necessidade de desenvolver novos medicamentos antimaláricos (14). EUA desenvolveu a mefloquina, enquanto a China criou o projeto 523, no dia 23 de Maio (daí o nome) de 1967, do qual iriam resultar a descoberta artemisinina (14). Posteriormente foram desenvolvidos derivados da artemisinina, ainda hoje-em-dia utilizados nos regimes ACT (Artemisin-based combination therapy) (14).

Apenas na década de 1970 que Youyou Tu descobriu as propriedades antimaláricas da artemisinina, extraída de *Artemisia Annua*, tal como a diidroartemisinina, e venceu o prémio Nobel da Medicina em 2015 pelos seus contributos, em conjunto com William C. Campbell e Satoshi Ōmura (15). Do mesmo projeto também resultaram outros derivados mais estáveis, como o arteméter e o artesuanto, mais tarde classificados como pró-fármacos da diidroartemisinina (14).

4.2. Epidemiologia

No início de 2016, a malária continuava endémica em 91 países, no entanto, isto representa uma melhoria, já que no ano 2000, este valor era de 108 países (5). Estes dados estão de acordo com o mapa da Figura 1, que também mostra a espécie prevalente em cada área (16), sendo *P. falciparum* e *P. vivax* as espécies mais prevalentes (4,16).

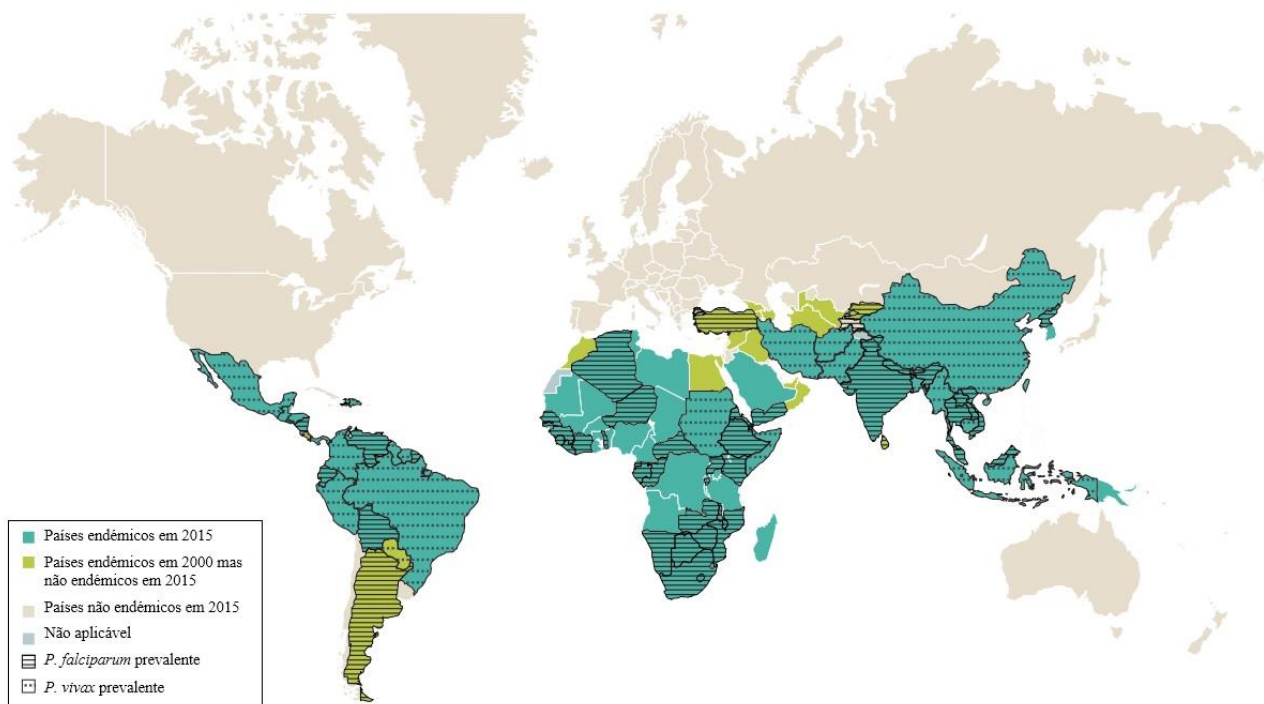


Figura 1: Prevalência da Malária em 2015. Adaptado de (16).

Em 2015, estimou-se que ocorreram cerca de 212 milhões de casos de malária no mundo inteiro, dos quais estimados 429 000 resultaram em morte (5). Isto representa uma descida de 14% desde 2010 e 22% desde 2000 nos casos registados, e uma descida de 22% comparativamente a 2010 e de 50% comparativamente a 2000 no número de mortes (5). Nenhum país europeu registou casos endémicos, apenas casos importados, e nenhum país voltou a ser considerado endémico (restabelecimento da malária) entre 2000 e 2015 (5). São necessários 3 anos consecutivos sem casos indígenas para considerar um país livre de malária (5).

A área mais afetada foi a região africana, com cerca de 90% dos casos registados e 92% das fatalidades (5). 99% das fatalidades foram provocadas pela espécie *P. falciparum*, sendo que 70% (303 000) foram crianças com idade inferior a 5 anos, o que representa uma descida de 29% comparativamente com 2010 e de 60% comparativamente com 2000 (5). Isto deve-se ao facto de as crianças não terem desenvolvido a sua própria imunidade, e já terem perdido os anticorpos adquiridos através da mãe (16). A descida do número de casos e fatalidades não são devidos apenas a esforços no controlo da malária, mas também no aumento da urbanização e crescimento económico, o que melhorou o alojamento e nutrição dos indivíduos (5).

Nos países em que a malária é ainda endémica, a doença afeta desproporcionalmente mais as pessoas menos abastadas, que não têm acesso a instalações de saúde nem dinheiro para adquirir a medicação necessária (4). Milhões de pessoas no mundo não têm acesso a prevenção e tratamento para a malária, sendo que muitos morrem sem serem reportados como casos (4). Sabe-se também que em África, a região mais afetada, é menos provável que o indivíduo receba um tratamento ACT (recomendado pela OMS) em instituições privadas do que em instituições públicas (4).

A OMS também caracteriza as áreas de transmissão em 3, tipos segundo a intensidade da transmissão (1). Áreas de transmissão elevada, moderada e reduzida, onde a prevalência do *P. falciparum* em crianças dos 2 aos 9 anos de idade é > 50%, entre 10% e 50%, e < 10%, respetivamente (1). Regiões onde a transmissão é elevada e constante, imunidade parcial é desenvolvida durante a infância e existe menor risco de desenvolver malária grave (1).

4.3. Em Portugal

Ao longo dos séculos, Portugal também teve relatos de casos de malária, também referido por outros termos como sezões, sezonismos, febres intermitentes, entre outros (17,18), no entanto, apenas existem dados estatísticos a partir de 1902 (18). Esta doença, associada ao meio rural e à cultura do arroz (18), teve o seu último caso indígena registado em Portugal em 1959, sendo que os casos que se seguiram até à atualidade foram importados (3).

Atualmente, em Portugal, a malária faz parte das chamadas Doenças de Declaração Obrigatória, que tal como o nome indica, estão sujeitas a notificação obrigatória, comunicadas através da plataforma eletrónica Sistema de Informação Nacional de Vigilância Epidemiológica, SINAVE, onde é recolhida informação acerca das doenças transmissíveis que necessitam de monitorização para uma melhor prevenção e controlo (19). Foi verificado um aumento nos casos de malária entre 2012 e 2015, de acordo com a Tabela 1, que apesar de serem casos importados, a DGS exige um esforço por parte dos profissionais de saúde para uma melhor gestão de novos casos emergentes, com o objetivo de impedir a sua evolução para malária grave, através da Orientação n°008/2017, de 17/05/2017 (3). Além disso, devido a um surto recente de *P. falciparum* na cidade da Praia, Ilha de Santiago no Cabo Verde, a DGS, através do

Comunicado C138_01_v1 de 31/08/2017, pretende instruir os viajantes a adaptar medidas preventivas, tal como realizar uma Consulta do Viajante e quimioprofilaxia adequada caso se viaje para o local (20).

Tabela 1: Número de casos notificados de Malária, Portugal 2012-2015.

Adaptado de (19).

Classificação de caso					
Ano	Confirmado	Provável	Possível	Desconhecido	Total
2012	58	0	0	0	58
2013	123	0	0	0	123
2014	128	0	0	0	128
2015	220	0	0	1	221
Total	529	0	0	1	530

Nota: Todos os casos registados entre 2010 e 2015 são casos importados.

4.4. Etiologia

Malária é causada por parasitas protozoários do género *Plasmodium* que infetam o eritrócito, transmitido aos humanos, o hospedeiro intermediário, pela picada do mosquito fêmea do género *Anopholes*, o hospedeiro definitivo (1,21). Na totalidade, seis espécies de *Plasmodium* podem causar a doença no homem, cinco das quais podem ser transmitidas de homem para homem através do vetor - *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e duas espécies simpátricas de *P. ovale* (*P.o. curtisi* e *P.o. wallikeri*) (16). A sexta espécie é *P. knowlesi*, responsável pela infeção zoonótica em símios, também pode rapidamente progredir para complicações mais graves ou até mesmo fatais (1,16), já que possui um ciclo assexuado de 24 horas (1,22). Ainda não foi estabelecido se a transmissão de *P. knowlesi* é feita de homem-para-homem (através do mosquito), ou necessita de um hospedeiro intermediário símio, macacos do género *Macaca* (21).

4.5. Transmissão

Existem mais de 400 espécies de *Anopholes*, dos quais cerca de 30-40 participam na transmissão da doença, ou seja, são considerados vetores da malária (23). Apenas o mosquito fêmea do gênero *Anopholes* é capaz de transmitir o parasita ao homem (23, 24, 25). Para que o parasita seja transmitido, é necessário que o mosquito se tenha alimentado de sangue de uma pessoa previamente infetada (25). Após o desenvolvimento do parasita no mosquito, este é misturado com a saliva do mesmo e assim transmitido à pessoa nas próximas refeições do mosquito (25).

O mosquito do gênero *Anopholes* coloca os seus ovos em água, que chocam em larvas e mais tarde se transformam em adultos (24). Para nutrir os ovos, os mosquitos necessitam de uma refeição de sangue (24). A transmissão dá-se maioritariamente entre o escurecer e o amanhecer e é maior nas áreas em que os mosquitos possuem maior longevidade, tal como nas áreas onde os mosquitos preferem sangue humano a outros animais (24) e maior suscetibilidade ao parasita *Plasmodium* (23). Em África, a espécie mais prevalente é a *Anopholes gambiae*, um vetor altamente eficiente que se alimenta quase exclusivamente de sangue humano e possui grande longevidade (26). Condições climáticas tal como precipitação, temperatura e humidade podem aumentar a transmissão do parasita ao influenciar a sua sobrevivência, principalmente quando estas condições se juntam indivíduos com baixa imunidade à doença, ou quando estes indivíduos migram para áreas onde existe transmissão da doença (24).

Visto que o parasita responsável se encontra nos eritrócitos da pessoa infetada, a malária pode também ser transmitida através de transfusões sanguíneas, transplantes de órgãos ou através do uso de seringas ou agulhas contaminadas com sangue (25). Também pode haver transmissão vertical durante a gravidez ou parto (malária congénita) (26). Contudo, não é contagiosa ou sexualmente transmissível (25).

4.6. Ciclo de vida do parasita

No ciclo de vida do protozoário *Plasmodium*, descrito pela Figura 2, intervêm dois hospedeiros: o homem, no qual ocorre a fase assexuada, e a fêmea do mosquito *Anopholes*, onde ocorre a fase sexuada (21,27,28,29). Durante a refeição do mosquito, este injeta para a corrente sanguínea do homem esporozoítos [passo 1], que de seguida

infetam os hepatócitos, onde maturam em esquizontes dos quais centenas de milhares de merozoítos se desenvolvem [passo 2] (27, 29). As espécies *P. vivax* e *P. ovale* podem permanecer inativas nos hepatócitos, na forma de hipnozoítos [passo 3], podendo ser responsáveis por recidivas meses ou até mesmo anos após a infecção inicial (21, 27, 29). Ao romper, o esquizonte liberta os merozoítos para a corrente sanguínea [passo 4], onde infetam os eritrócitos [passo 5] (21, 29). Aí se inicia a fase sintomática da malária (16).

Nos eritrócitos, os merozoítos replicam-se assexuadamente (21). Estes formam estruturas denominadas de trofozoítos imaturo, (forma de anel) e maduro [não ilustrados] (21, 28), e de seguida, o esquizonte rompe-se libertando mais merozoítos para a corrente sanguínea capazes de infetar outros eritrócitos e manter o ciclo eritrocitário na fase sanguínea [passo 6] (21, 28, 29). Estes ciclos duram de 36 a 72 horas, sendo a fase sanguínea e a destruição dos eritrócitos responsável pela periodicidade dos sintomas onde o rompimento dos mesmos liberta endotoxinas (16). O ciclo eritrocitário de *P. knowlesi* pode durar apenas 24 horas (1, 22).

Uma pequena percentagem de merozoítos diferencia-se em gametócitos masculinos (microgametócitos) e femininos (macrogametócitos) [passo 7], que vão ser responsáveis pela transmissão do parasita ao mosquito fêmea *Anopholes* [passo 8] durante a sua refeição e continuação do ciclo sexuado (21, 27, 28). No mosquito, o gametócito masculino replica o seu DNA 3 vezes, de onde resultam 8 microgametócitos móveis (28), processo denominado de ex-flagelação (29) sendo que um penetra um macrogametócito, formando o zigoto diploide [passo 9] (21). O zigoto torna-se alongado e móvel, denomina-se oocineto, invade a parede do intestino e se desenvolve em oocistos (16,21). Os oocistos, local onde ocorre meiose [passo 10] (29), crescem, rompem e libertam esporozoítos que migram até às glândulas salivares do mosquito [passo 11], onde podem ser transmitidos ao próximo hospedeiro humano durante a refeição do mosquito (21, 27).

P. falciparum possui a particularidade de modificar os recetores nos eritrócitos, um dos quais é o PfEMP1s (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1s) (26). Este é capaz de se ligar às células endoteliais que sequestram os eritrócitos infetados, o que os impede de serem destruídos no baço, e está associado à malária cerebral e

complicações na gravidez (placenta) quando o sequestro ocorre nesses locais, além de provocar uma reação inflamatória aguda e bloqueio dos vasos sanguíneos (26).

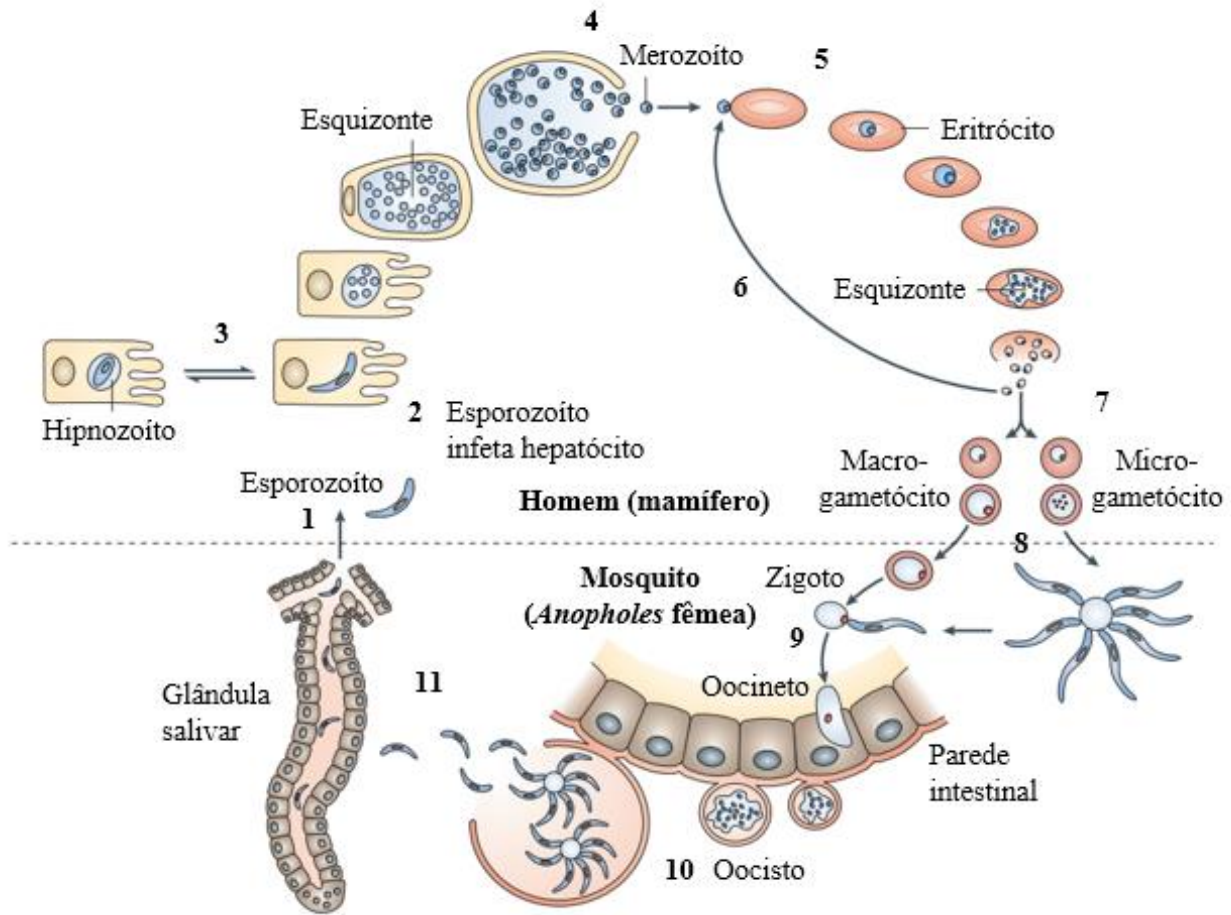


Figura 2. Ciclo de vida de Plasmodium spp.. Adaptado de (29).

4.7. Imunidade adquirida

O risco de desenvolver malária grave é dependente do estado imunológico do indivíduo (16). Uma a duas semanas após a exposição ao *Plasmodium*, anticorpos específicos são produzidos que persistem cerca de 3 a 6 meses após a eliminação do parasita da circulação (30). A concentração de anticorpos de indivíduos nunca expostos cai mais rapidamente, enquanto uma reinfeção ou recidiva resulta numa resposta secundária com uma elevação maior e mais rápida de anticorpos (30). Pensa-se que a imunidade adquirida resulta na circulação de IgG contra proteínas presentes na superfície dos esporozoítos e merozoítos, bloqueando assim a invasão hepática e eritrocitária, respetivamente (16).

Nas áreas onde existe uma elevada transmissão e a malária possui uma prevalência anual, os indivíduos adultos desenvolvem uma proteção parcial (16).

Crianças com idade inferior a 6 meses possuem alguma imunidade, através de anticorpos adquiridos pela mãe, enquanto as crianças com idade compreendida entre 6 meses e 5 anos possuem os níveis mais baixos de imunidade, o que as predispõe a uma parasitemia mais elevada, tal como a um maior risco de malária grave (16). Em áreas onde a malária é sazonal, e existe uma baixa transmissão, os indivíduos possuem uma menor proteção imunológica e geralmente sintomas mais severos (16). No entanto, isto pode representar um desafio à eliminação da malária, pois à medida que as áreas endêmicas da malária diminuem, os indivíduos deixam de estar expostos ao parasita, perdendo a sua imunidade, o que os torna mais suscetíveis a novas infecções, com resultados mais severos, caso a malária seja reintroduzida (16). Programas de vigilância adequados são necessários para que isso não aconteça (16).

4.8. Polimorfismos genéticos

Polimorfismos genéticos (no Homem), principalmente relacionados com os eritrócitos, são capazes de fornecer alguma proteção contra a malária, moldando assim o genoma humano ao longo do tempo associado a certas regiões (9). A justificação parece estar no aumento da fagocitose e eliminação pelo baço de eritrócitos mutantes infetados, que resulta numa parasitemia mais baixa (16).

Alguns alelos heterozigotos que codificam para a hemoglobina protegem contra a infeção da malária, no entanto, alelos homozigóticos causam patologias severas ao nível do sangue como é o caso da talassémia e da anemia falciforme (16). A talassémia é capaz de reduzir o risco de morte por *P. falciparum* em 50% enquanto a anemia falciforme reduz em 90% (9). Situação semelhante ocorre em indivíduos portadores de hemoglobina C, que apenas difere da hemoglobina A e S no aminoácido na posição 6 da cadeia β (9). Aí, a redução do risco em 90% só é atingida nos casos homozigóticos enquanto nos indivíduos heterozigóticos é de apenas 30% (9). Hemoglobina E também oferece uma vantagem, no entanto, esta é difícil de calcular diretamente para a espécie *P. falciparum* e pensa-se que esta ofereça proteção contra *P. vivax* (9).

A deficiência em G6PD também oferece uma redução do risco de malária severa por *P. falciparum*, por mecanismos desconhecidos (16), no entanto, esta também apresenta a desvantagem de apresentar anemia hemolítica provocada pela toma de primaquina, um antimalárico usado em profilaxia e tratamento (9). Ovalocitose é outra

condição dos glóbulos vermelhos capaz de oferecer alguma proteção contra *P. falciparum*, *P. vivax*, e *P. knowlesi* cujo mecanismo é ainda desconhecido (9).

Por último, um recetor nos eritrócitos, denominado de antigénio de Duffy, capaz de ser reconhecido pelo parasita, oferece uma vantagem contra a invasão do eritrócito por *P. vivax* quando este antigénio se apresenta mutado (16).

4.9. Sintomas

O período de incubação da malária é de, no mínimo, 7 dias, e pode prolongar-se até meses, dependendo da espécie de *Plasmodium* em questão e a condição do indivíduo (31,32,33). Frequentemente, períodos de incubação mais curtos são observados na espécie *P. falciparum*, enquanto a espécie *P. malariae* apresenta períodos mais longos (31), sendo que doença febril desenvolvida nos primeiros 7 dias depois da exposição é critério de exclusão da malária (33). O aparecimento de sintomas em indivíduos previamente expostos pode ser menos severo (32). Profilaxia com fármacos pode atrasar o aparecimento dos sintomas, particularmente nas espécies *P. vivax* e *P. ovale* (31), conhecidos por apresentar formas latentes do parasita no fígado (31,33). As formas latentes podem reativar meses ou mesmo anos após a exposição, causando o aparecimento dos sintomas (31,33), no entanto, raramente apresentam perigo de vida para o indivíduo (33).

A apresentação clínica da malária pode ir de sintomas ausentes, leves ou até complicações mais graves e mesmo fatais, sendo normalmente dividida em duas categorias dependendo da severidade dos sintomas: malária não-complicada e em malária grave, na qual a malária cerebral se insere (31). Torna-se essencial identificar os sintomas o mais cedo possível para estabelecer um diagnóstico e tratamento correto (3,12,31), já que os estes são não-específicos e semelhantes aos de uma infeção sistémica regular (1).

Tradicionalmente, os sintomas seriam divididos em 3 fases: uma primeira fase de calafrios, outra de febre, cefaleias e vómitos e uma última de suores, em que o indivíduo retorna ao estado normal, durando cerca de 6 a 10 horas na totalidade das 3 fases (31). No entanto, a distinção das fases é raramente observada, tal como acontece com a regularidade dos ciclos dos sintomas, a febre terçã (*P. falciparum*, *P. vivax*, e *P. ovale*), de 2 em 2 dias, e a febre quartã (*P. malariae*), de 3 em 3 (31). A malária não-

complicada é assim, na maioria dos casos, apresentada por um conjunto de sintomas com fases indistinguíveis que consiste em frio, calafrios, febre, suores, náuseas e vômitos, cefaleias e mal-estar geral (3,12,31). Outros sinais podem ser anemia, trombocitopenia, esplenomegalia e hepatomegalia, níveis elevados de bilirrubina e das aminotransferases (31).

Por sua vez, a malária grave surge como complicação da infecção na qual se dá uma falência orgânica ou alterações metabólicas (31). Os seus sintomas incluem: anemia grave e hemoglobinúria, devido à destruição dos eritrócitos e hemólise; síndrome de dificuldade respiratória aguda; anomalias na coagulação sanguínea, hipotensão; hipoglicemia; acidose metabólica; insuficiência renal aguda; entre outros (31). Outras manifestações ao nível do tecido neurológico, denominados de malária cerebral consistem em alterações cognitivas, convulsões e coma (1,31).

4.10. Diagnóstico

O método de diagnóstico de referência consiste na observação dos diferentes estadios do ciclo de vida do parasita, em esfregaço de sangue ou gota espessa, com coloração Giemsa, que também permite a identificação da espécie em questão, tal como quantificar a parasitemia (3). Outros critérios de diagnóstico assumidos pela DGS consistem na deteção de antígenos produzidos pelo parasita por testes rápidos de diagnóstico (RDT - Rapid Diagnosing Test) ou deteção do ácido nucleico de *Plasmodium* spp. no sangue (3).

Os RDTs são alternativas para locais onde o acesso à microscopia ótica é limitado (34). São testes imunocromatográficos que se baseiam na deteção de antígenos ou enzimas produzidos pelo parasita e permitem a diferenciação da espécie ou distinção entre *P. falciparum* e outras espécies (34). Utilizam uma pequena quantidade de sangue e levam cerca de 15 a 30 minutos a fornecer resultados (34).

Existem três grupos principais de RDTs: específicos para *P. falciparum*, detetam HRP-2 (histidine-rich protein 2), antígeno presente no citoplasma e membrana dos eritrócitos infetados; os que detetam desidrogenase lactato específica de *Plasmodium* (pLDH) utilizando anticorpos específicos para *P. falciparum*, *P. vivax* ou para todas as espécies (*pan-specific*); e os que detetam aldolase específica de todas as espécies (*pan-specific*) (1).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT – Nucleic Acid Amplification Test) são úteis na detecção de parasitas quando se trata de uma infecção de baixa densidade (inferior a 1 parasita/ μ L) (1,35) em casos de malária mista, em que existe mais do que uma espécie em circulação (1). Estes consistem maioritariamente em testes PCR (Polymerase chain reaction), LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) e QT-NASBA (quantitative nucleic acid sequence-based amplification) (35). NAAT permitem detetar e quantificar o parasita, tal como diferenciar entre as espécies responsáveis por malária no Homem, visto que a subunidade ribossomal 18S possui uma sequência distinta que permite distingui-las entre si (35). Apesar dos testes baseados em PCR serem mais sensíveis e específicos, estes também apresentam um maior custo associado e maior número de recursos tecnológicos (36). *P. knowlesi* é frequentemente diagnosticado como *P. malariae* e, segundo a OMS, este requiere a confirmação do diagnóstico por PCR (1).

Caso não seja possível identificar a espécie de *Plasmodium*, é considerado como responsável pela infecção *P. falciparum*, visto que este apresenta um pior prognóstico na forma grave da doença, e adaptadas terapêuticas adequadas (3).

4.11. Tratamento

No que toca ao tratamento da malária, a OMS apresenta *guidelines* mais completas e específicas para o manejo dos casos de malária (1), no entanto, a DGS possui publicações recentes com recomendações mais gerais (3). Em ambas, recomenda-se um diagnóstico rápido e precoce, com início da terapêutica adequada o mais cedo possível, visto que esta é chave no controlo da sintomatologia e progressão da doença (1,3). Um diagnóstico correto e uma adesão total ao tratamento promovem o uso responsável dos antimaláricos e diminuem o aparecimento de resistências (1). Os hospitais do SNS têm de ter necessariamente stock de medicamentos antimaláricos capazes de responder aos casos graves de malária (3). Para uma terapêutica dirigida à *P. falciparum* capaz de prevenir futuras resistências, são utilizados dois agentes antimaláricos eficazes combinados (ACT - Artemisinin-based combination therapy), com mecanismos de ação diferentes (1). ACT consiste na combinação de um derivado de artemisinina com ação rápida a outro fármaco com ação mais longa (mais lentamente eliminado) (1). O derivado de artemisinina rapidamente elimina os parasitas do sangue

e também apresenta atividade contra fases sexuais do parasita que prosseguem a infecção para o mosquito, enquanto o fármaco de longa ação elimina os restantes parasitas e impede o aparecimento de resistências aos derivados de artemisinina, ao mesmo tempo fornecendo profilaxia pós-tratamento (1). Quanto maior o tempo de semi-vida do fármaco combinado ao derivado de artemisinina, maior a profilaxia pós-tratamento (1).

Os 3 dias de terapia fornecem eficácia, promovem uma boa adesão e minimizam o risco de resistência por tratamento incompleto (1). 3 dias com um derivado de artemisinina englobam dois ciclos assexuais (onde este atua) reduzindo drasticamente os níveis do parasita, os quais são eliminados pelo fármaco a combinar (1). Regimes com tempo inferior ao referido não são recomendados, visto que englobam menor número de ciclos assexuais do parasita e permanecem maior número de parasitas a eliminar para o fármaco a combinar (1). Estes devem ser administrados num tempo e dosagem adequada, que varia consoante o peso do indivíduo, para permitir concentrações dos mesmos que permitam uma eliminação total do parasita do organismo (que corresponde à cura da malária) (1).

As combinações recomendadas pela OMS (1) são, descritas mais detalhadamente em anexo:

- [Arteméter + Lumefantrina] (Anexo A1.1.);
- [Artesunato + Amodiaquina] (Anexo A1.2.);
- [Artesunato + Mefloquina] (Anexo A1.3.);
- [Artesunato + Sulfadoxina-Pirimetamina (SP)] (Anexo A1.4.);
- [Diidroartemisinina + Piperaquina] (Anexo A1.5.).

4.11.1. Malária não-complicada por *P. falciparum*: definida como teste diagnóstico positivo, mas sem apresentar sintomas de malária grave (1).

O principal objetivo da terapêutica é de curar a malária, o que se traduz em impedir a progressão da doença em malária grave, tal como reduzir o risco de transmissão e o aparecimento de resistências associados aos antimaláricos (1).

Segundo a OMS, com fortes recomendações e elevado grau de evidência, a terapêutica de eleição para crianças e adultos (exceto grávidas no primeiro trimestre) é a terapêutica ACT, durante 3 dias (1).

Ainda, fortemente recomendado, com baixo nível de evidência, utilizar primaquina com ACT em doentes com *P. falciparum* em áreas de baixa transmissão (exceto grávidas, crianças com idade inferior a 6 meses e mães que amamentam crianças com idade inferior a 6 meses, pois existem estudos insuficientes que comprovem a sua segurança e eficácia), na dosagem de 0.25mg/kg de peso corporal para reduzir o risco de transmissão (1). Não necessita de teste da glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), visto que as variantes da deficiência da mesma não causam toxicidade nas concentrações acima referidas (1). Ao utilizar um fármaco direcionado para os gâmetas, como a primaquina, reduz-se a transmissão, no entanto, isto apenas é eficaz em áreas de baixa transmissão já que existe um pequeno número de doentes assintomáticos (1).

4.11.1.1 Malária não-complicada por *P. falciparum* – Grupos de risco

Algumas populações possuem características farmacocinéticas próprias que fazem com que os níveis de antimaláricos no sangue esteja abaixo do ótimo, resultando assim em falha terapêutica com as dosagens dos regimes previamente descritos (1). Além disso, doentes com hiperparasitemia, ou áreas onde existem resistências à artemisinina também podem ser responsáveis pela falha terapêutica (1). Estes doentes podem necessitar de ajustes na dose individual, frequência, duração do tratamento ou ainda adição de outro agente antimalárico ao regime previamente avaliado (1). Estes regimes incluem:

4.11.1.1.1 Gravidez e amamentação:

4.11.1.1.1.1. Primeiro trimestre: o regime considerado mais seguro é [Quinina + Clindamicina] durante 7 dias (fortemente recomendada) ou quinina em monoterapia se clindamicina não se encontrar disponível. ACT ou [artesunato + clindamicina] p.o. é uma alternativa caso a anterior não seja disponível ou falha.

Existe uma maior preocupação com o uso de antimaláricos durante o primeiro trimestre da gravidez já que é neste que se dá a organogénese e estes apresentam maior potencial para efeitos teratogénicos, apesar do sistema nervoso desenvolver-se durante toda a gravidez (1). Os antimaláricos considerados seguros no primeiro trimestre são quinina, cloroquina, clindamicina e proguanil (1).

Na prática, a gravidez nem sempre é conhecida no primeiro trimestre, sendo necessário perguntar se existe possibilidade de gravidez antes da administração de

antimaláricos, ou qualquer fármaco com efeitos prejudiciais na gravidez (1). Contudo, exposição aos regimes correntes de ACT é frequente e estudos prospetivos não demonstram efeitos adversos dos fármacos correspondentes na gravidez ou fetos e recém-nascidos, não havendo necessidade de interrupção da gravidez caso haja exposição aos mesmos (1).

4.11.1.1.2. Segundo e terceiro trimestre: os regimes indicados são os mesmos regimes de ACT indicados para a restante população, visto que estes não apresentam efeitos adversos para a grávida e feto (1).

Há que ter em atenção que SP, além de seguro, devido às várias zonas onde existem resistências, não deve ser utilizado em combinação com artesunato (1), ou a sua eficácia pode ser comprometida devido à suplementação simultânea de doses elevadas de folato (1). Mefloquina é considerada segura, no entanto só deve ser administrada em conjunto com derivado de artemisinina (1). Quinina apresenta risco de hipoglicémia em mulheres grávidas com idade mais avançada e deve ser usado (com clindamicina) caso não estejam disponíveis alternativas (1). Primaquina e tetraciclina não devem ser usadas na gravidez (1).

Na gravidez, não existem dados suficientes para justificar modificações nas dosagens, tendo em conta as alterações farmacocinéticas que ocorrem (1).

4.11.1.1.3. Mulheres a amamentar: a quantidade de antimaláricos que é excretada no leite materno e consumida pela criança é relativamente pequena (1). Tetraciclina é contra-indicada na amamentação devido aos potenciais efeitos nos dentes e ossos das crianças (1). Primaquina não deve ser utilizada em mulheres a amamentar, a não ser que a criança tenha sido testada para deficiência de G6PD (1).

4.11.1.1.2. Crianças: os derivados de artemisinina são bem tolerados e seguros em crianças por isso a escolha da ACT depende do agente antimalárico a combinar (1).

SP (com artesunato) deve ser evitado nas primeiras semanas de vida visto que pode agravar a hiperbilirrubinémia neonatal (1). Primaquina deve ser evitada nos primeiros 6 meses de vida e as tetraciclinas devem ser evitadas na infância (1). Para adequar a dose pode ser necessário partir os comprimidos o que pode levar a alterações na quantidade do fármaco (1). A dosagem para crianças com peso corporal inferior a

5kg deve ser igual à dosagem correspondente a uma criança de 5 kg (1). O agravamento pode ser mais acelerado em crianças e por isso o limiar para o uso antimaláricos por via parentérica deve ser menor (1).

É necessário garantir que a criança recebe a terapêutica apropriadamente, visto que estas têm maior probabilidade de vomitar ou regurgitar a medicação, sendo recomendado administrar novamente o fármaco caso haja vômito na hora seguinte à administração (1). Caso não seja possível realizar a terapêutica por via oral, e a terapêutica pela via parentérica não esteja disponível, pode ser administrado uma dose única de artesunato por via retal, que deve ser seguida por terapêutica por via parentérica assim que possível, para minimizar o risco de complicações (1).

4.11.1.1.3. Co-infetados com VIH: as regiões da prevalência da malária e do vírus da imunodeficiência humana (VIH) sobrepõem-se e imunossupressão relacionada com o VIH pode levar a um agravamento das manifestações da malária (1). Não existe informação suficiente para adaptar a terapêutica tradicional aos doentes co-infetados, no entanto, as interações terapêuticas devem ser tidas em conta (1).

4.11.1.1.4. Co-infetados com tuberculose: A administração concomitante de rifampicina, um potente inibidor do CYP3A4, com quinina, mefloquina ou artemisinina e lumefantrina em adultos resulta em baixa exposição aos agentes antimaláricos, o que os torna mais suscetíveis a infeções recrudescentes, não existindo recomendações ao nível do ajuste da dose (1).

4.11.1.1.5. Hiperparasitémia (não complicada): definida como parasitémia igual ou superior a 4% mas que não mostra sinais de gravidade (1). Estes indivíduos estão sob o risco aumentado de progredir para malária grave ou de fracasso na terapêutica e são considerados uma fonte de resistências aos antimaláricos (1). Parasitémia superior a 10% é indicador de malária grave (1). Estes doentes são difíceis de identificar pois é necessária uma contagem quantitativa precisa que nem sempre pode ser realizada com os testes de diagnósticos disponíveis, além de ser difícil calcular o risco associada à falha da terapêutica e progressão da malária (1). Regimes terapêuticos mais longos mostram-se mais eficazes (1).

4.11.2. Malária não-complicada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*: caso não for conhecida a espécie, tratar como se fosse *P. falciparum* (1).

Todas essas espécies são suscetíveis à cloroquina, apesar de recentemente ter sido reportada resistência em *P. malariae*, sendo que a suscetibilidade a outros antimaláricos é variável (1). O objetivo da terapêutica para *P. vivax* e *P. ovale* é de curar a infecção tanto ao nível do sangue como ao nível do fígado (cura radical), prevenindo recrudescência e a recidiva (1).

4.11.2.1. Fase sanguínea: tratar adultos e crianças com ACT (exceto grávidas no primeiro trimestre) ou cloroquina (caso se trate de uma zona suscetível) (1). Tratar grávidas no primeiro trimestre infetadas com *P. vivax* resistente à cloroquina com quinina (1).

4.11.2.2. Fase hepática (hipnozoíto): para impedir a recidiva, tratar infecções de *P. vivax* ou *P. ovale* em crianças e adultos (exceto grávidas, crianças com idade inferior a 6 meses, mulheres a amamentar crianças com idade inferior a 6 meses, e indivíduos com deficiência em G6PD) com primaquina durante 14 dias (1). Indivíduos com deficiência em G6PD considerar prevenir a recidiva com primaquina 0.75 mg/kg de peso corporal uma vez por semana durante 8 semanas, com supervisão médica para potenciais efeitos adversos hematológicos induzidos pela primaquina (1). Caso o status G6PD não seja conhecido e testes não disponíveis, deve ser avaliado o risco e o benefício de utilizar primaquina (1). Em mulheres grávidas ou a amamentar, considerar quimioprofilaxia com cloroquina até o parto e/ou a amamentação terminar, depois disso, com base no status de G6PD, tratar com primaquina para impedir a recidiva (1).

4.11.3. Malária grave

O objetivo principal é impedir a morte do doente, sendo os objetivos secundários prevenir incapacidades e recrudescência da malária (1). A OMS recomenda tratar adultos e crianças com malária grave (incluindo crianças, grávidas em todos os trimestres e mulheres a amamentar) com artesunato por via intravenosa ou intramuscular no mínimo durante 24 horas ou até tolerar medicação por via oral (1). Aí completar com 3 dias de ACT (e uma dose de primaquina em áreas de baixa transmissão) (1). Crianças com peso corporal inferior a 20kg devem receber uma dose superior de artesunato (3mg/kg de peso corporal por dose) comparativamente às restantes crianças e população adulta (2.4mg/kg de peso corporal por dose) (1). Caso não esteja disponível artesunato por via parentérica, utilizar arteméter por via

intramuscular (1). As manifestações relacionadas devem ser reconhecidas e tratadas convenientemente (1).

4.12. Resistência aos antimaláricos

Resistência aos antimaláricos, definida como a capacidade da estirpe do parasita sobreviver ou replicar-se mesmo na presença do agente antimalárico apesar da adequada dosagem, administração e absorção, é uma das barreiras à eliminação da malária, principalmente problemática com *P. falciparum* (1). A sua principal consequência é a falha do tratamento, em que a níveis baixos de resistência não se observa, no entanto, à medida que o nível de parasitas resistentes no sangue aumenta, recrudescência ocorre mais cedo e a parasitemia continua a aumentar (1). Por sua vez, falha no tratamento também pode ser a causa do desenvolvimento de resistências (1). No entanto, mutações espontâneas no genoma do parasita, apesar de raras, também podem estar por de trás de possíveis resistências, onde apresentam uma vantagem na sobrevivência ao antimalárico (1). Algumas delas estão relacionadas com o alvo do fármaco, como o gene *Pf dhfr*, e a concentração intraparasitária do mesmo, como o gene *Pf mdr* (1). Atualmente não existem testes “*bedside*” que confirmem a suscetibilidade do parasita e o seu controlo depende da tendência da suscetibilidade e a emergência de resistências aos regimes recomendados (1).

4.13. Desenvolvimento de fármacos

O desenvolvimento de novos fármacos continua a ser o ramo mais financiado no tratamento da malária (5), já que a malária é uma doença infecciosa e novas resistências poderão comprometer a eficácia da terapêutica já existente (37,38).

A fundação MMV (Medicines for Malaria Venture), em parceria com investigadores e a indústria farmacêuticas, possui um portfolio promissor e tem lançado novos compostos com grande potencial no desenvolvimento de antimaláricos, cujos fundos são fornecidos por agências governamentais e filantrópicas (16,39).

Duas combinações, [OZ439 + ferroquina] e [KAF156 + lumefantrina], estão prestes a entrar em ensaios de fase IIb para testar a cura, numa dose única do primeiro, e em 2 ou 3 dias do segundo (16). OZ439 é um peróxido sintético que atua na fase

assexuada do parasita e cujo objetivo é, com apenas uma dose, substituir o regime de ACT de três doses independentes, em conjunto com ferroquina, uma 4-aminoquinolina que não possui resistência cruzada com a cloroquina, amodiaquina ou piperquina (16). KAF156, ainda com mecanismo de ação desconhecido, afeta tanto a fase assexuada como a sexuada, intervindo assim também no bloqueio da transmissão, mas que por outro lado parece ter um gene de resistência associado (16).

Outros dois compostos, KAE609 e DSM265, também grandes potenciais antimaláricos, ainda aguardam decisão sobre os fármacos aos quais vão ser combinados (16), já que os compostos prévios utilizam dois fármacos combinados com *scaffold* já conhecido (16,37). KAE609 fornece uma *clearance* do parasita de forma mais rápida que os peróxidos, e pode ser usado no tratamento de malária grave caso uma formulação parentérica surja (37). Assume-se que o seu mecanismo de ação esteja relacionado com a inibição da PfATP4 (9), um transportador na membrana plasmática do parasita, que regula a homeostasia de Na⁺ e H⁺, e um potencial alvo para novos antimaláricos ao impedir o desenvolvimento da fase eritrocitária e gametócitos, bloqueando a replicação e transmissão do parasita (37,39). DSM265 é um inibidor da PfDHODH (diidroorotato desidrogenase da *P. falciparum* - enzima mitocondrial) que possui atividade contra as fases hepática e sanguínea do parasita (16).

Outra preocupação que se levanta é de a primaquina ser o único agente que permite uma cura radical (30). Tafenoquina está sob investigação e apresenta uma boa atividade com uma dose única apenas, no entanto, para um novo antimalárico é necessário que este não cause hemólise em indivíduos com deficiência em G6PD como os dois referidos anteriormente, mas que apresente uma atividade comparável à tafenoquina (37).

Existem outros fármacos com potencial que de momento se encontram em ensaios de fase I, tal como outros que ainda estão em fase pré-clínica (16).

4.14. Vacina

Um dos grandes potenciais na prevenção e transmissão da malária são as vacinas, que têm sido uma área de vasta pesquisa nas últimas décadas (40). Não existe vacina licenciada disponível no mercado (40), e apesar dos esforços feitos nos projetos de vacinas em desenvolvimento, estes representam a segunda área da investigação mais

financiada, seguidos dos antimaláricos (5). Um dos grandes desafios é de que a reposta imunitária à malária, tanto celular (fase hepática) como humoral (fase sanguínea) apenas fornece uma proteção temporária, no entanto, dado que indivíduos desenvolvem imunidade parcial, indica que a vacinação é uma opção (16). Os projetos atuais focam-se em utilizar antigénios de diferentes estádios do parasita (16).

Um dos candidatos mais avançados é a vacina RTS,S/AS01 (Mosquirix®) (5, 16), que já completou ensaios de fase III (5). Esta vacina incorpora uma porção de proteína circumsporozoíta de *P. falciparum* (41), uma proteína expressa na superfície do esporozoítio, crítica para a invasão do mesmo no hepatócito (26). Esta mostrou-se mais eficaz administrada em 4 doses em crianças dos 5 aos 17 meses (16), no entanto, não conseguiu fornecer proteção de longa duração (16,26,41). Esta vai ser uma ferramenta complementar adicionada aos restantes métodos de controlo da doença e no início de 2018 vai ser introduzida em programas de imunização em crianças como uma escala de implementação piloto (42).

Também foi feito nos últimos anos um esforço para encontrar vacinas que bloqueiam a transmissão, em que o indivíduo não tem benefício direto da vacina, no entanto, a comunidade no geral beneficia com a redução da transmissão do parasita (16). A vacina mais avançada com este tipo de abordagem é uma vacina que contém uma proteína da superfície do oocineto como antigénio, Pfs25 (*P. falciparum* sexual stage protein - 25 kDa) (43).

4.15. Consulta do Viajante

São vários os locais onde a consulta do viajante é disponibilizada em Portugal, distribuídas ao longo do país, em centros de saúde e hospitais, de forma acessível (6). Estas consultas consistem na observação e avaliação do indivíduo antes da viagem para sítios que apresentam risco para os viajantes, tal como aconselhamento médico para antes, durante e depois da viagem, com o objetivo de informar e preparar o indivíduo acerca dos cuidados a ter (12). As consultas podem ser realizadas por qualquer médico, no entanto, é mais apropriado ser por médicos especialistas em doenças infecciosas, medicina tropical (12). O SNS recomenda que estas sejam efetuadas com 4 a 6 semanas de antecedência (12), que engloba a possibilidade de escolher certos regimes de quimioprofilaxia recomendados pela OMS (1).

Além da seleção da profilaxia e as medidas de prevenção necessárias para prevenir uma potencial infecção, pode ser necessário administrar vacinas em Centros de Vacinação Internacional (não se aplica no caso da malária), dependendo da área onde se viaja e as doenças a ela associadas, visto que alguns países requerem um Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia (6).

4.16. Prevenção

A prevenção consiste numa combinação de medidas de maneira a evitar o contacto com os mosquitos e toma de antimaláricos (44). Algumas pessoas estão sob maior risco de contrair malária, como por exemplo as pessoas que estão mais tempo ao ar livre, comparativamente com as pessoas que estão alojadas em hotéis com ar-condicionado (44). Um dos principais grupos de risco são os imigrantes que regressam a áreas endémicas da malária para visitar familiares (44). Muitas vezes, esses indivíduos consideram-se imunes, no entanto, a imunidade adquirida é perdida rapidamente, e estes indivíduos estão sujeitos aos mesmo risco de contrair malária, mesmo aqueles já tiveram malária anteriormente (44). Medidas de prevenção continuam a ser necessárias (44).

A transmissão da malária ocorre principalmente entre o escurecer e o amanhecer, e, portanto, evitar a exposição durante essas horas (3,44). Durante o dia, o contacto com outros géneros de mosquitos pode ser fonte de outras doenças e a proteção contra os mesmos é recomendada (3). O contacto com mosquitos pode ser evitado através de uso de redes (*bed nets*), de preferência com inseticida, uso de spray inseticida e utilização de vestuário que cobre a pele exposta (44), de preferência de cor clara (3). Utilizar repelente, e caso use protetor solar, colocar o repelente depois deste (44), também devendo colocar repelente nas roupas, já que os mosquitos conseguem picar através de vestuário fino (3). Para uma proteção adicional, utilizar produtos que contêm permetrina (piretróide) nas roupas e redes, além do uso do repelente (44). Grávidas devem evitar viajar para áreas endémicas e no caso dos carrinhos de bebé e berços, utilizar redes impregnadas com inseticida piretróide (3). Os repelentes mais utilizados possuem na sua formulação diferentes concentrações de repelente como o DEET (*N,N*-dietil-*m*-toluamida), ou picaridina (45). DEET a 4% oferece uma proteção completa de 90 minutos enquanto a 23% oferece por mais de 5 horas (45). A partir dos 30% o efeito

da proteção atinge um valor *plateau* e valores mais altos não estão associados a efeitos de toxicidade (45). Uma solução de picaridina a 20% é comparável com outra de DEET a 30% (45). Existem também extratos de eucalipto, que contêm PMD (*p*-menthane-3,8-diol) capazes de fornecer proteção contra os mosquitos (45).

Controlo do vetor, o mosquito fêmea do género *Anopheles*, é uma das estratégias principais da prevenção e evitar a transmissão (46). Duas formas principais se mostram eficazes em várias circunstâncias: o uso de redes tratadas com inseticidas (ITN – insecticed-treated mosquito net) e pulverização residual interna de inseticidas (IRS – indoor residual spraying), que tem vindo a diminuir desde 2000 (46).

ITNs têm tido maior impacto na prevenção nos últimos anos, no entanto, estima-se que 47% da população em risco ainda não dorme debaixo duma, sendo por isso necessário aumentar o acesso da população às mesmas (46). As redes tratadas com inseticida de longa duração (LLIN - Long-lasting insecticidal net), necessitam de ser substituídas a cada 3 anos e é necessário garantir que isso aconteça (46). Também têm sido levantadas preocupações nos últimos anos acerca da resistência aos inseticidas, principalmente dos piretróides, já que são os únicos aprovados para o uso nas ITNs e LLINs (46).

IRS consiste na pulverização de inseticidas nas paredes e telhados onde os mosquitos costumam descansar após a refeição e é necessário que 80% das casas pulverizadas para que tenha um efeito na comunidade (46). É eficaz durante 3 a 6 meses, dependendo da formulação e do tipo de superfície pulverizada, podendo ser necessárias várias pulverizações (46).

Para evitar a reintrodução da malária na Europa devido a alterações climáticas e ao aumento do tráfego de pessoas, existe um sistema de vigilância nos portos e aeroportos, Rede de Vigilância de Vetores (REVIVE) (3), com o objetivo de monitorizar a introdução de novos vetores em novas regiões geográficas (47).

4.16.1. Quimioprofilaxia

Quimioprofilaxia consiste na administração de antimaláricos com fim de prevenir o desenvolvimento de uma potencial infeção (1) e todos os regimes de quimioprofilaxia implicam que sejam tomados medicamentos antes, durante e depois da viagem para uma zona endémica de malária, para que a concentração do fármaco

seja adequada na hora da exposição do indivíduo ao parasita (44). Deve ser selecionado o regime de acordo com a região a viajar, a espécie(s) predominante(s) de *Plasmodium*, e caso sejam reportados casos de resistência ao fármaco (44). Outros fatores a ter em conta são ao nível do indivíduo, se este apresentar condições especiais, possíveis interações se estiver a tomar outra medicação, potenciais efeitos adversos e custo associado (44). Nenhum medicamento antimalárico é 100% eficaz e é necessário tomar medidas de proteção individuais complementares (44). Alguns medicamentos profiláticos podem estar disponíveis no país destino, no entanto, é desencorajada a obtenção visto que não são oferecidas garantias da qualidade (44).

A preferência pelo fármaco a utilizar na profilaxia também acaba por estar condicionada à toma do medicamento pelo indivíduo, caso este prefira uma toma diária, ou semanal, sendo que a primeira necessita de iniciar a profilaxia 1-2 dias antes da viagem e a segunda implica a toma por 1-2 semanas antes da partida (44). A toma diária pode ser vantajosa pois é mais adequada para viagens curtas ou à última da hora (44). A toma semanal deixa maior margem de erro caso o indivíduo se esqueça de tomar a medicação, já que não existe uma grande oscilação nos níveis do antimalárico com o atraso, visto que este possui um tempo de semi-vida mais longo (44). A toma diária implica também que o indivíduo continue a tomar a medicação depois da saída da zona endémica por 7 dias consecutivos (exceto a doxiciclina) enquanto a toma semanal implica a toma de 4 semanas na mesma situação (44). Na escolha de antimaláricos a utilizar em profilaxia deve também ter-se em conta o *status* G6PD (a primaquina causa hemólise em indivíduos com deficiência de G6PD) ou ainda se tratar de uma mulher grávida ou a amamentar, ou crianças com certo peso ou idade (44). Mulheres a planear engravidar podem consultar a os tempos de semi-vida dos fármacos para garantir que existe uma concentração mínima no sangue antes de engravidar, disponíveis no Anexo A2. (44).

Quimioprofilaxia deve ser iniciada mais cedo caso exista preocupação acerca da tolerância da medicação (44). Desta forma, é possível alterar a medicação caso sejam detetados efeitos adversos inaceitáveis (44). Por exemplo, a mefloquina pode ser iniciada 3-4 semanas com antecedência para permitir que potenciais efeitos adversos possam ocorrer antes da viagem (44). Caso sejam observados efeitos adversos intoleráveis, deve consultar-se um médico para determinar se estes são devidos ao fármaco e alterar a medicação (44).

Uma pequena quantidade de antimaláricos é excretada no leite, e por isso a amamentação não é suficiente para fornecer profilaxia ao lactente (44). Como a cloroquina e a mefloquina são considerados seguros para crianças, também é seguro que estes sejam expostos através do leite materno (44). As doses pediátricas devem ser cuidadosamente calculadas a partir do peso e nunca exceder a dose de adulto (44). Caso seja difícil administrar o antimalárico, este pode ser administrado junto com algo mais agradável ao paladar. Administrar em conjunto com alimento para evitar os efeitos gastrointestinais (44).

A quimioprofilaxia primária consiste em dois ramos (descritos pela Figura 3): profilaxia causal e profilaxia supressiva, dependendo da fase do ciclo onde os antimaláricos atuam (48). A profilaxia causal, facultada principalmente por [Atovaquona + Proguanil], e também pela primaquina, inibe o desenvolvimento da fase hepática (1) e impede que a infecção progrida para a fase sanguínea, e é necessário que a toma continue nos 7 dias seguintes após a saída da zona endêmica (49). Esta é direcionada para a fase de esquizonte [a preto – não legendado] e não é eficaz contra hipnozoítos [a azul] (49). A profilaxia supressiva por sua vez atua nos estados assexuados do parasita no sangue e deve ser continuada por 4 semanas após a saída da zona endêmica (1). Os principais fármacos utilizados que atuam na fase supressiva são a mefloquina e a doxiciclina (50). A cloroquina também atua nessa fase do ciclo de vida do parasita, no entanto, devido ao aparecimento de resistências em grande parte dos locais endêmicos, esta deixou de ser tão utilizada (50). Em alternativa à cloroquina, pode ser utilizada a hidroxicloroquina (44).

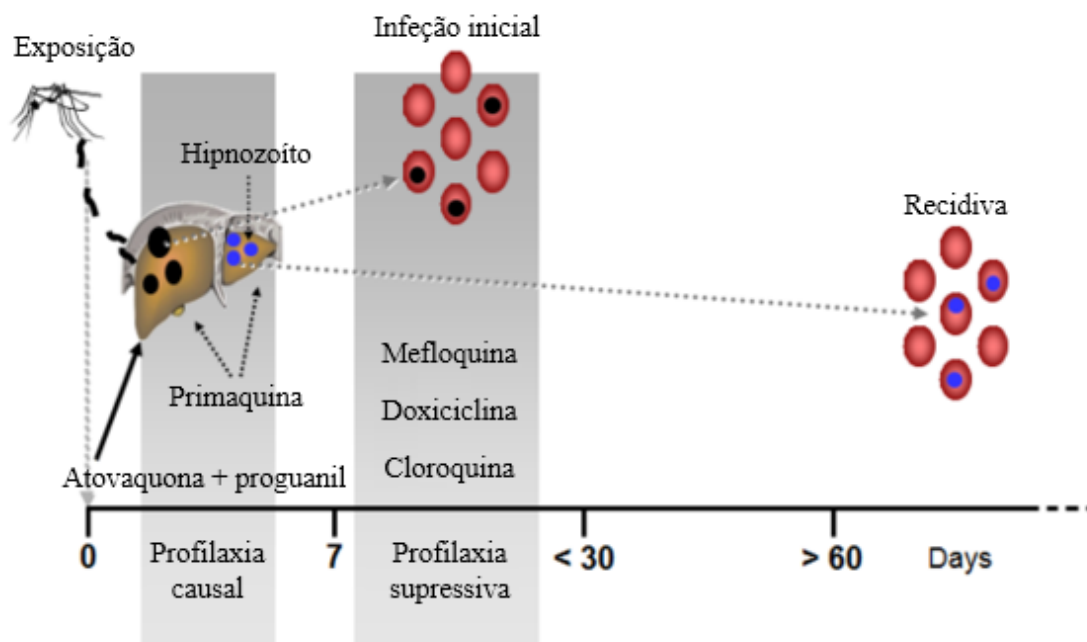


Figura 3: Principais abordagens terapêuticas na profilaxia da malária e o local do ciclo de vida do parasita onde atuam. Adaptado de (50).

Além da profilaxia primária, é necessário efetuar terapêutica para impedir a recidiva das formas hepáticas latentes do parasita (hipnozoíto) das espécies *P. vivax* ou *P. ovale* (também conhecida por profilaxia terminal) (44). Apesar do risco de adquirir malária de uma dessas espécies ser difícil de calcular (existe pelo menos uma das espécies acima referidas nas áreas endêmicas, com exceção às Caraíbas), essa terapêutica é indicada para pessoas com uma exposição longa em áreas endêmicas da malária (44).

Os regimes de quimioprofilaxia encontram-se descritos mais detalhadamente no Anexo A3., com base nas recomendações da CDC (44).

4.16.2. Quimioprevenção

Para grupos de risco, descritas mais detalhadamente pela OMS, consiste no uso de antimaláricos para profilaxia e tratamento preventivo (1).

4.16.2.1 Tratamento preventivo intermitente na gravidez (IPTp – Intermittent preventive treatment in pregnancy): em países endêmicos de malária em África, com transmissão moderada a elevada, fornecer SP como IPTp a todas as grávidas (1). Deve ser começado no segundo trimestre, o mais cedo possível, sendo que devem ser administradas no mínimo 3 doses, com pelo menos 1 mês de intervalo (1).

4.16.2.2. Tratamento preventivo intermitente em crianças (IPTi – Intermittent preventive treatment in infants): em países endêmicos de malária em África, com transmissão moderada a elevada, onde SP é ainda eficaz, fornecer SP (tratamento completo) como IPTi a crianças com idade inferior a 12 meses, entre a segunda e terceira dose da vacina contra difteria, tétano e pertússis (DTP) e a vacina contra o Sarampo, normalmente dadas na 10^a e 14^a semanas e o 9^o mês de vida (1). No entanto, este não deve ser administrado a crianças que fazem tratamento ou profilaxia com medicamentos “*sulfa-based*”, incluindo co-trimoxazole (trimetoprim-sulfametoxazole), que é vastamente utilizado na profilaxia de infeções oportunistas em crianças infetadas com VIH (1).

4.16.2.3. Quimioprevenção da malária sazonal (SMC - Seasonal malaria chemoprevention): a mortalidade e morbidade da malária ocorre durante a época das chuvas, que é geralmente de curta duração (1). SMC tem como objetivo prevenir a doença, ao manter níveis terapêuticos no sangue durante o período de maior risco (1). Ou seja, administração de [Amodiaquina + SP] a todas as crianças com idade inferior a 6 anos, e superior a 3 meses, em intervalos mensais, no início de cada época, até o fim da época de transmissão, até um máximo de 4 tratamentos durante a época de transmissão (1). A proteção contra malária não-complicada tem duração de 4 semanas após a administração do último regime (1). O tratamento de infeções por *P. falciparum* onde o SMC é implementado não deve incluir amodiaquina nem SP, e devem ser utilizados regimes alternativos nos grupos etários referentes ao SMC (1). IPTi e SMC não devem ser administrados concomitantemente (1). SMC não deve ser administrado a crianças com malária grave, incapazes de tomar medicação oral, infetados com VIH e a tomar co-trimoxazole, ou crianças que receberam uma dose de amodiaquina e/ou SP no mês anterior ou ainda possuem alergia à substância ativa (1). Um potencial risco é o desenvolvimento do efeito *rebound* que consiste na perda da imunidade adquirida pelas crianças na faixa etária que está abrangida no SMC uma vez que estas já não se encontram dentro da mesma (16).

4.17. Perspetivas futuras

A OMS introduziu o projeto Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030 (GTS) em 2015, que foi desenvolvido a partir de 2013 para reduzir o impacto da malária

nos países mais afetados (4). Nele estão descritas estratégias para melhorar a resposta à malária e reforçar os investimentos nas intervenções atuais e que se encontram organizados em três pilares principais: garantir acesso universal às formas de prevenção, diagnóstico e tratamento da malária; acelerar a eliminação da malária de países endêmicos e assegurar que estes permanecem livres da mesma; transformar a vigilância em intervenção para que desencadeie uma resposta rápida e adequada (4). Este possui várias marcas e respectivos objetivos até 2030, descritos pela Tabela 2 (4).

Tabela 2: Objetivos da GTS. Adaptado de (4).

Objetivos	Marcas		Alvo
	2020	2025	2030
Em relação a 2015	2020	2025	2030
1. Reduzir a mortalidade	≥40%	≥75%	≥90%
2. Reduzir a incidência	≥40%	≥75%	≥90%
3. Eliminar a malária	≥10 países	≥20 países	≥35 países
4. Prevenir restabelecimento da malária em países considerados livres			

A realização dos objetivos sejam alcançados baseia-se na inovação e desenvolvimento de novas ferramentas que aumentem o impacto e custo-benefício, tal como programas de financiamento e gestão de sistemas de saúde (tanto públicos como privados) que permitam a sua manutenção (4).

Em paralelo ao GTS, existem outros programas, tal como o Action and Investment to defeat Malaria 2016-2030 (AIM), proveniente de Roll Back Malaria Partnership (RBM) (51). Este complementa o GTS e reforça o impacto económico e social positivo que a eliminação da malária tem nos países em desenvolvimento para incentivar o financiamento dos programas de eliminação da malária (51).

5. Discussão

A malária é, sem duvida, uma grande questão de saúde pública nos países em desenvolvimento onde permanece endêmica, apesar desta ser tratável e prevenível. São vários os esforços feitos para mudar a situação atual, contudo existem desafios que impedem que isso aconteça, entre os quais a falta de um financiamento sustentável que permita dar resposta aos casos de malária na totalidade, já que muitos casos e fatalidades permanecem não registados. Nem sempre é dado o tratamento adequado, ao qual apenas algumas populações têm acesso, tal como aos programas de prevenção.

Outro desafio que se levanta é a emergência de novas resistências aos antimaláricos e resistências aos inseticidas utilizados. O facto da malária poder permanecer assintomática em indivíduos imunes devido à longa exposição ao parasita é mais uma barreira para a eliminação da doença, visto que estes contribuem para a sua transmissão. O desenvolvimento de novos antimaláricos é um processo demorado e a vacina será ainda apenas um complemento aos métodos de prevenção habituais. É necessário mais tempo e investimento na investigação de novas formas de combater a doença, tal como de programas de acesso aos mesmos.

Contudo, é necessário frisar que grandes progressos são feitos na luta contra a malária, e que este é um processo continuo a longo prazo.

Não existe nenhuma norma ou *guideline* que resuma as terapêuticas recomendadas e utilizadas nos hospitais portugueses, talvez pelo facto da malária possuir uma baixa prevalência apenas com poucas centenas de casos importados anualmente. Cada país tem a sua forma de responder à malária, havendo algumas divergências no que toca às práticas das mesmas. O motivo por de trás da discordância, ou falta de normas nos países desenvolvidos parece ser devido à malária ser um problema maioritariamente em países em desenvolvimento, que não possuem as instalações e equipamentos de saúde, e por isso não um problema com que muitos médicos nos países desenvolvidos tenham de lidar diariamente.

A consulta do viajante continua a ser a melhor forma para a obtenção de informação fidedigna sobre os métodos de prevenção, onde um regime de quimioprofilaxia é selecionado, caso seja necessário. Este tem de ser cumprido para que seja exercido o efeito profilático dos antimaláricos. Outro dos inconvenientes por parte

dos viajantes é a obtenção dos mesmos em locais que não se certificam da validação dos mesmos já que muitos medicamentos estão sujeitos a contrafações.

6. Conclusão

A malária e o parasita responsável são vastamente estudados pois o seu conhecimento permite formular uma melhor estratégia de combate. Por enquanto, essa estratégia resume-se em aumentar o acesso a diagnósticos, tratamentos e formas de prevenção às populações em risco. São obtidos resultados positivos, no entanto, ainda existe um longo caminho a percorrer.

Com novos antimaláricos, como o OZ439 e KAF156, prestes a entrar em fase IIb, eventuais resistências aos antimaláricos usados regularmente e à terapêutica ACT podem ser contornadas. As vacinas continuam a ser uma novidade que necessita de aperfeiçoamento, no entanto, a vacina RTS,S/AS01 já está a ser implementada em escalas-piloto para poder ser usada em grande escala, como um complemento à prevenção atualmente utilizada. O acesso à quimioprevenção pelas populações em risco é cada vez maior, e com novos programas de eliminação da malária a entrar em vigor, os números da malária continuam a diminuir.

Por enquanto, a quimioprofilaxia e medidas de prevenção adicionais continuam a ser a melhor maneira de evitar o parasita eritrocitário *Plasmodium* o mosquito (fêmea do género *Anopholes*) responsável pela sua transmissão. O regime é selecionado adequado ao indivíduo em questão numa Consulta do Viajante disponível em vários locais do país, tal como informações úteis na prevenção de doenças durante a viagem. Uma educação continua da população e também dos formados na área da saúde, como médicos, enfermeiros e farmacêuticos pode ser útil na identificação de novos casos, e evitar que a malária progrida para complicações mais graves.

7. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. *Guidelines for malaria treatment third edition*. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
2. World Health Organization. *International Travel and Health*. 2012. Disponível em: <http://www.who.int/ihr/publications/ith/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
3. Direção-Geral da Saúde. Orientação n°008/2017, de 17/05/2017. *Malária ou Paludismo*. 2017. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n0082017-de-17052017-.aspx> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
4. World Health Organization. *Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030*. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
5. World Health Organization. *World Malaria Report 2016*. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
6. Saúde em Viagem [Internet]. Serviço Nacional de Saúde. 2017. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/saude-em-viagem/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
7. CDC - Malaria - About Malaria - History [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/history/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
8. Cox F. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors*. 2010;3(1):5-13
9. Carter R, Mendis K. Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(4):564-594
10. Malaria - History of Malaria [Internet]. The Official Web Site of the Nobel Prize. 2017. Disponível em:

<https://www.nobelprize.org/educational/medicine/malaria/readmore/history.html>

[Último acesso: 15 Novembro de 2017]

11. CDC - Malaria - About Malaria - History - Laveran and the Discovery of the Malaria Parasite [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/history/laveran.html> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]

12. Gachelin G, Garner P, Ferroni E, Tröhler U, Chalmers I. Evaluating Cinchona bark and quinine for treating and preventing malaria. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2017;110(1):31-40

13. Achan J, Talisuna A, Erhart A, Yeka A, Tibenderana J, Baliraine F et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malaria Journal*. 2011;10(1):144-155

14. Faurant C. From bark to weed: The history of artemisinin. *Parasite*. 2011;18(3):215-218

15. Su X, Miller L. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science China Life Sciences*. 2015;58(11):1175-1179;

16. Phillips M, Burrows J, Manyando C, van Huijsduijnen R, Van Voorhis W, Wells T. Malaria. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(17050):1-24

17. Morais J. Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras – I parte. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. 2014;10(2):47-53

18. Morais J. Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras – II parte. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*. 2014;10(3):113-121

19. Direção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2012-2015 Volume I. 2015. Disponível em: <https://www.dgs.pt/?cr=25699> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]

20. Direção-Geral da Saúde. Comunicado C138_01_v1 de 31/08/2017. *Malária (Paludismo) em Cabo Verde*. 2017. Disponível em: <https://www.dgs.pt/a-direccao-geral-da-saude/comunicados-e-despachos-do-director-geral/malaria-em-cabo-verde.aspx> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]

21. CDC - DPDx - Malaria [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
22. CDC - Malaria - About Malaria - Biology - Malaria Parasites [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/parasites.html> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
23. CDC - Malaria - About Malaria - Biology - Mosquitoes - Anopheles Mosquitoes [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/index.html> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
24. Fact sheet about Malaria [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
25. CDC - Malaria - About Malaria - FAQs [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/faqs.html> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
26. Crompton P, Moebius J, Portugal S, Waisberg M, Hart G, Garver L et al. Malaria Immunity in Man and Mosquito: Insights into Unsolved Mysteries of a Deadly Infectious Disease. *Annual Review of Immunology*. 2014;32(1):157-187;
27. Parasite lifecycle [Internet]. Medicines for Malaria Venture. 2017. Disponível em: <https://www.mmv.org/malaria-medicines/parasite-lifecycle> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
28. de Koning-Ward T, Dixon M, Tilley L, Gilson P. Plasmodium species: master renovators of their host cells. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(8):494-507
29. Wells T, Alonso P, Gutteridge W. New medicines to improve control and contribute to the eradication of malaria. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009;8(11):879-891;
30. Medina Costa R, de Sousa K, Atouguia J, Távira L, Silva M. Prevalence and Level of Antibodies Anti-Plasmodium spp. in Travellers with Clinical History of Imported Malaria. *Journal of Parasitology Research*. 2013;2013:1-5

31. CDC - Malaria - About Malaria - Disease [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
32. Factsheet about malaria [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/malaria/facts/factsheet> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
33. Malaria [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/ith/diseases/malaria/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017];
34. Rapid diagnostic tests [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponível em: http://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/rapid_diagnostic_tests/en/ [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
35. Nucleic acid amplification-based diagnostics [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/nucleic-acid-amplification-tests/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
36. Cordray M, Richards-Kortum R. Emerging Nucleic Acid–Based Tests for Point-of-Care Detection of Malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012;87(2):223-230
37. Burrows J, Duparc S, Gutteridge W, Hooft van Huijsduijnen R, Kaszubska W, Macintyre F et al. New developments in anti-malarial target candidate and product profiles. *Malaria Journal*. 2017;16(1):26-54
38. Mishra M, Mishra V, Kashaw V, Iyer A, Kashaw S. Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;125:1300-1320
39. Cowman A, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. *Cell*. 2016;167(3):610-624
40. Tables of malaria vaccine projects globally [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponível em: http://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow_tables/en/ [Último acesso: 15 Novembro de 2017]

41. Gosling R, von Seidlein L. The Future of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine: An Alternative Development Plan. *PLOS Medicine*. 2016;13(4):e1001994
42. Q&A on the malaria vaccine implementation programme (MVIP) [Internet]. World Health Organization. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
43. Shimp R, Rowe C, Reiter K, Chen B, Nguyen V, Aebig J et al. Development of a Pfs25-EPA malaria transmission blocking vaccine as a chemically conjugated nanoparticle. *Vaccine*. 2013;31(28):2954-2962
44. Malaria - Chapter 3 - 2018 Yellow Book | Travelers' Health | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/malaria> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
45. Johnson B, Kalra M. Prevention of Malaria in Travelers. *American Family Physician*. 2012;85(10):973-977
46. World Health Organization. *Malaria prevention works: let's close the gap*. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/malaria-prevention-works/en/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
47. Rede de Vigilância de Vetores | REVIVE [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2017. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/doencas-infeciosas/revive-rede-de-vigilancia-de-vetores/> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
48. Castelli F, Odolini S, Autino B, Foca E, Russo R. Malaria Prophylaxis: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*. 2010;3(10):3212-3239
49. Public Health England. Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK: 2017 Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/malaria-prevention-guidelines-for-travellers-from-the-uk> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]
50. Schwartz E. Prophylaxis of Malaria. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2012;;e2012045

51. World Health Organization on behalf of the Roll Back Malaria Partnership Secretariat. *Action and Investment to defeat Malaria 2016-2030. For a Malaria-Free World*. 2015. Disponível em: <https://www.mmv.org/newsroom/publications/action-and-investment-defeat-malaria-2016-2030-aim-malaria-free-world> [Último acesso: 15 Novembro de 2017]

Anexos

A1. Regimes terapêuticos recomendados pela OMS. Adaptado de (1).

A1.1. [Arteméter + Lumefantrina]

Fármacos	Dose (intervalo)	Formulações disponíveis (combinação de dose fixa)	Posologia	Comentários Adicionais
Arteméter	5-24mg/kg de peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • 20mg arteméter/ 120mg lumefantrina (comprimidos tradicionais p.o. ou dispersíveis p.o.) • 40mg arteméter/ 240mg lumefantrina (comprimidos tradicionais p.o.) 	<p>2 vezes por dia, durante 3 dias:</p> <p>peso corporal, em kg:</p> <p>arteméter + lumefantrina, em mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • [5-15]: 20+120; • [15-25]: 40+240; • [25-35]: 60+360; • ≥ 35: 80+480. 	<ul style="list-style-type: none"> • As primeiras duas doses devem de ser dadas de preferência com 8h de intervalo; • A absorção da lumefantrina é melhorada com co-administração de lípidos. • Os comprimidos dispersíveis contêm sabor o que facilita o uso em crianças
Lumefantrina	29-144mg/kg de peso corporal			

A1.2. [Artesunato + Amodiaquina]

Fármacos	Dose recomendada (e intervalo)	Formulações disponíveis (combinação de dose fixa)	Posologia	Comentários Adicionais
Artesunato	4 (2-10) mg/kg de peso corporal	comprimidos tradicionais p.o. <ul style="list-style-type: none"> • 25mg artesunato/ 67.5mg amodiaquina 	1 vez por dia, durante 3 dias: peso corporal, em kg: artesunato + mefloquina, em mg.	<ul style="list-style-type: none"> • É geralmente bem-tolerado, no entanto, apresenta maior incidência de efeitos gastrointestinais relativamente a outras ACTs.
Mefloquina	10 (7.5-15) mg/kg de peso corporal	<ul style="list-style-type: none"> • 50mg artesunato/ 135mg amodiaquina • 100mg artesunato/ 270mg amodiaquina 	<ul style="list-style-type: none"> • [4.5-9[: 25+67.5; • [9-18[: 50+135; • [18-36[: 100+270; • ≥ 36: 200+540. 	

A1.3. [Artesunato + Mefloquina]

Fármacos	Dose recomendada (e intervalo)	Formulações disponíveis (combinação de dose fixa)	Posologia	Comentários Adicionais
Artesunato	4 (2-10) mg/kg de peso corporal	comprimidos tradicionais p.o. <ul style="list-style-type: none"> • 25mg artesunato/ 55mg mefloquina (formulação pediátrica) • 100mg artesunato/ 220mg mefloquina (adulto) 	1 vez por dia, durante 3 dias: peso corporal, em kg: artesunato + mefloquina, em mg. <ul style="list-style-type: none"> • [5-9]: 25+55; • [9-18]: 50+110; • [18-30]: 100+220; • ≥ 30: 200+440. 	<ul style="list-style-type: none"> • A mefloquina está na forma de cloridrato e por isso 55, 110, 220 e 440mg correspondem a 50, 100, 200 e 400 mg de mefloquina base • A mefloquina apresenta mais efeitos adversos, no entanto apenas raramente são debilitantes no tratamento ACT.
Mefloquina	8.3 (5-11) mg/kg de peso corporal			

A1.4. [Artesunato + SP]

Fármacos	Dose recomendada (e intervalo)	Formulações disponíveis	Posologia	Comentários Adicionais
Artesunato	4 (2-10) mg/kg de peso corporal	comprimidos p.o. com ranhura: <ul style="list-style-type: none"> • 50mg artesunato. 	1 vez por dia, durante 3 dias: peso corporal, em kg: artesunato em mg. <ul style="list-style-type: none"> • [5-10[: 25; • [10-25[: 50; • [25-50[: 100; • ≥ 50: 200. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não existe uma combinação fixa dos três fármacos; • SP não deve ser administrado em simultâneo com altas doses de folato (5mg diários), pois reduzem a sua eficácia;
Sulfadoxina/ Pirimetamina	No mínimo 25/1.25 (25-70)/(1.25-3.5) mg/kg de peso corporal	comprimidos p.o. com ranhura de dose fixa de: <ul style="list-style-type: none"> • 500mg sulfadoxina/ 25mg pirimetamina. 	1 dose única no primeiro dia. peso corporal, em kg: artesunato em mg <ul style="list-style-type: none"> • [5-10[: 250+12.5; • [10-25[: 500+25; • [25-50[: 1000+50; • ≥ 50: 1500+75. 	

A1.5. [Diidroartemisinina + Piperaquina]

Fármacos	Dose recomendada (e intervalo)	Formulações disponíveis (combinação de dose fixa)	Posologia	Comentários Adicionais
Diidroartemisinina	4 (2-10) mg/kg de peso corporal para adultos e crianças com peso ≥ 25 kg; 4 (2.5-10) mg/kg de peso corporal para crianças com peso < 25 kg.*	comprimidos tradicionais p.o.: • 20mg diidroartemisinina/160mg piperaquina (formulação pediátrica); • 40mg diidroartemisinina/320mg piperaquina.	1 vez por dia, durante 3 dias: peso corporal, em kg: diidroartemisinina + piperaquina, em mg. • [5-8]: 20+160; • [8-11]: 30+240; • [11-17]: 40+320; • [17-25]: 60+480; • [25-36]: 80+640; • [36-60]: 120+960; • [60-80]: 160+1280; • ≥ 80 : 200+1600.	• Refeições com elevado teor em lípidos devem ser evitadas pois estas aceleram a absorção da piperaquina pelos potenciais efeitos na repolarização ventricular que leva a arritmias (o que não se observa em refeições com teor normal de lípidos).
Piperaquina	18 (16-27) mg/kg de peso corporal para adultos e crianças com peso ≥ 25 kg; 24 (20-32) mg/kg de peso corporal para crianças com peso < 25 kg.*			

*A dose para crianças com peso corporal inferior a 25kg é superior para que estes atinjam as mesmas concentrações de exposição ao fármaco que as crianças com peso superior ou igual a 25kg, principalmente na dosagem da piperaquina.

A2. Tempos de semi-vida dos fármacos utilizados em quimioprofilaxia. Adaptado de (44).

Antimalárico	Tempo de semi-vida
Atovaquona	2-3 dias
Cloroquina	1-2 meses
Doxiciclina	15-24 horas
Hidroxicloroquina	1-2 meses
Mefloquina	2-4 semanas
Primaquina	4-7 horas
Proguanil	12-25 horas

A3. Regimes de quimioprofilaxia recomendados pela CDC. Adaptado de (44).

Fármacos	Formulações disponíveis (combinação de dose fixa)	Posologia	Comentários Adicionais
[Atovaquona + Proguanil]	Adulto: 250 mg atovaquona + 100 mg cloridrato de proguanil;	Adulto*: 1 comprimido/dia.	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar 1-2 dias antes da viagem para as regiões endémicas e deve ser tomada diariamente, à mesma hora, até 7 dias depois do regresso; • Não pode ser utilizado por crianças com peso corporal inferior a 5kg, grávidas ou doentes com função renal comprometida (<i>clearance</i> da creatinina inferior a 30mL/min); • Pode aumentar o efeito da varfarina, portanto RNI deve ser monitorizado ou pode ser necessário ajuste da dose. • Nas mulheres a amamentar, é necessário ter o cuidado do lactente não ter peso inferior a 5kg, a não ser que exista um potencial benéfico que ultrapasse o potencial de risco para o lactente,
	Pediatría: 62.5 mg atovaquona + 25 mg cloridrato de proguanil.	Pediatría*: [5–8[kg: 1/2 comprimido/dia; [8–10[kg: 3/4 comprimido/dia; [10–20[kg: 1 comprimido/dia; [20–30] kg: 2 comprimidos/dia; [30–40] kg: 3 comprimidos/dia; >40 kg: 1 comprimido de adulto/dia. * Deve ser tomado com alimento ou leite.	

Primaquina	30 mg primaquina base (52.6 mg na forma de sal)	1 vez por dia. 0.5 mg/kg de peso corporal (0.8 mg/kg peso corporal, na forma de sal)	<ul style="list-style-type: none"> • É obrigatório excluir deficiência em G6PD através de exame laboratorial e não pode ser usado em grávidas (visto que o <i>status</i> G6PD do feto é ainda desconhecido), ou a amamentar a não ser que a criança tenha sido testada para deficiência de G6PD; • A primaquina deve ser tomada com a restante profilaxia primária, no entanto, se isso não acontecer, a primaquina deve ser administrada mesmo depois da profilaxia primária terminar.
	<p>Para profilaxia primária, deve ser iniciada 1-2 dias antes da viagem e deve ser tomada diariamente à mesma hora, e até 7 dias depois da saída da zona endêmica, não havendo necessidade terapia para evitar a recidiva;</p> <p>Na profilaxia terminal, é administrada durante 14 dias depois da exposição. Quando a cloroquina, doxiciclina ou mefloquina é utilizada como profilaxia primária, a primaquina é utilizada nas últimas duas semanas da profilaxia pós-exposição. Quando é utilizado atovaquona-proguanil como profilaxia primária, a primaquina pode ser tomada nos últimos 7 dias da toma de atovaquona-proguanil e noutros 7 dias adicionais.</p>		
Mefloquina	228 mg mefloquina base (250 mg na forma de sal), comprimidos p.o..	<p>1 vez por semana.</p> <p>Adulto: 1 comprimido.</p> <p>≤9 kg: 4.6 mg/kg de peso corporal (5 mg/kg de peso corporal na forma de sal)</p> <p>[9–19[kg: 1/4 comprimido;</p> <p>[19–30[kg: 1/2 comprimido;</p> <p>[30–45[kg: 3/4 comprimido;</p> <p>>45 kg: 1 comprimido.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Começar a mais de 2 semanas antes da viagem e deve ser continuada uma vez por semana, no mesmo dia, e até 4 semanas depois da saída da área endêmica; • É considerada segura na gravidez; • É associada com efeitos adversos neurológicos raros, mas graves.

<p style="text-align: center;">Doxiciclina</p>		<p>Adulto: 100 mg de doxiciclina p.o., 1 vez por dia.</p> <p>≥8 anos: 2.2 mg/kg de peso corporal até a dose de adulto de 100 mg/dia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Deve começar 1-2 dias antes da viagem e deve ser continuada uma vez por dia, à mesma hora todos os dias e até 4 semanas depois da saída da zona endémica; • Pessoas que fazem doxiciclina para prevenir acne podem não necessitar de fármaco adicional; • Não pode ser tomado por crianças com idade inferior a 8 anos; • É contraindicada para profilaxia durante a gravidez devido aos efeitos adversos observados na tetraciclina (fármaco semelhante); • Pode causar fotossensibilidade, que se manifesta numa reação exagerada às queimaduras solares.
<p style="text-align: center;">Cloroquina</p>		<p>Adulto: 300 mg de cloroquina base (500 mg de sal fosfato), p.o., 1 vez por semana.</p> <p>Pediatria: 5 mg/kg de peso corporal (8.3 mg/kg na forma de sal fosfato) ou até dose de adulto de 300 mg, p.o., 1 vez por semana.</p>	<p>Cloroquina e Hidroxicloroquina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podem ser usadas em locais onde não é observada resistência às mesmas ou à mefloquina; • Deve começar 1-2 semanas antes da viagem e deve ser tomada todas as semanas, uma vez por semana, sempre no

<p>Hidroxicloroquina</p>		<p>Adulto: 310 mg de hidroxicloroquina base (400 mg na forma de sal sulfato), p.o., 1 vez por semana;</p> <p>Pediatria: 5 mg/kg de hidroxicloroquina base (6.5 mg/kg na forma de sal de sulfato) ou até dose de adulto, p.o., 1 vez por semana.</p>	<p>mesmo dia, durante e 4 semanas depois da saída da zona endêmica;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Existem pessoas que tomam hidroxicloroquina devido a condições reumatológicas, e podem não necessitar de medicação adicional; • Podem ser tomados por grávidas em todos os trimestres; • Cloroquina e compostos relacionados são conhecidos por exacerbar a psoríase.
---------------------------------	--	---	---