

MANUAL DE CONDUTAS MÉDICAS DO INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS

MALÁRIA

AUTOR: Marcos Vinicius da Silva

Definição/conceito: A malária é doença infecciosa febril aguda causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que parasitam as hemácias, determinando doença grave que requer diagnóstico e tratamento precoce, com grande potencial de evolução para óbito, principalmente nos casos de infecção pelo *P. falciparum*. A doença é transmitida por mosquitos do gênero *Anopheles*.

Etiologia: As quatro espécies de *Plasmodium* que causam a malária são: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, essas três existentes no Brasil, e *P. ovale*, encontrada no continente africano. Em algumas regiões do país como na Mata Atlântica, há também malária humana causada por plasmódios de macacos, como *P. brasilianum* e *P. simium*.

Importância do tema e aspectos epidemiológicos: a malária é doença com ampla distribuição mundial prevalente nas regiões tropicais e subtropicais. O homem é o único reservatório dessas quatro espécies. No Brasil, a malária é endêmica na Região Amazônica. No Estado de São Paulo, encontramos a malária residual por *P. vivax* e *P. malariae* e também por *P. brasilianum* e *P. simium*, na Serra do Mar (Mata Atlântica). O protozoário é transmitido ao homem por meio da picada da fêmea infectada do mosquito *Anopheles*, com hábito alimentar nos horários crepusculares (amanhecer e entardecer). O mosquito infecta-se ao sugar o sangue de pessoa com formas sexuadas do parasito (gametócitos masculino e feminino), que no organismo do inseto irão gerar esporozoítos. Uma vez inoculados na corrente sanguínea humana, durante o repasto sanguíneo das fêmeas infectadas do vetor, os esporozoítos irão alojar-se no fígado (esquizogonia exoeritrocítica) para posteriormente voltarem à circulação sanguínea e iniciarem a esquizogonia eritrocítica. *P. vivax* é o único capaz de gerar hipnozoítos responsáveis pelas recaídas, requerendo tempo de acompanhamento pós-tratamento prolongado. Também pode ocorrer transmissão por meio de transfusão sanguínea, do uso compartilhado de agulhas e de seringas, acidental em profissionais da saúde e pesquisadores e conata, raras nos dias atuais. O período de incubação irá depender da espécie de plasmódio, para *P. falciparum* é de 8 a 12 dias, *P. vivax* de 13 a 17 dias e *P. malariae* de 18 a 30 dias.

A malária é doença de notificação obrigatória.

Quadro clínico: de início agudo com febre alta e progressiva, podendo ultrapassar 40°C, mal-estar, cansaço, acompanhada de calafrios, sudorese e cefaléia. Também pode estar presente desconforto abdominal, mialgia, náuseas, vômitos e menos freqüente a diarréia. Nessa fase o diagnóstico clínico é difícil uma vez que os sintomas são os mesmos de diferentes doenças virais benignas, o que nos auxiliará na suspeita diagnóstica serão os antecedentes epidemiológicos do paciente, fundamentais para a suspeita clínica diagnóstica, rápida confirmação diagnóstica laboratorial e instituição imediata do tratamento. A demora no estabelecimento diagnóstico poderá implicar na evolução da doença para formas graves da

malária, principalmente a causada pelo *P. falciparum* e com menor frequência o *P. vivax*, que podem resultar na morte. Na malária grave, em poucas horas o paciente pode evoluir com sonolência, coma (malária cerebral), convulsões, acidose metabólica, anemia severa, hipoglicemia importante, disfunção hepática, disfunção esplênica, disfunção metabólica, edema pulmonar seguido de insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada, choque e morte. Nos períodos de remissão da febre o paciente apresenta sudorese profusa e cansaço intenso. Nos pacientes primos-infectados a febre é intermitente, incomum, sem periodicidade. Nos pacientes que já tiveram vários episódios anteriores de malária, geralmente os que vivem nas regiões endêmicas, podem apresentar paroxismos febris a cada 48 horas para *P. falciparum* e *P. vivax* e a cada 72 horas para *P. malariae*. No entanto, esses casos não são vistos com frequência no nosso meio, onde atendemos pacientes com a primeira ou as primeiras infecções por malária, geralmente são indivíduos que viajaram para áreas endêmicas e retornaram doentes ou adoeceram no retorno.

A malária em crianças, principalmente as menores de 5 anos, e durante a gravidez é considerada grave, com alta letalidade. Na co-infecção com o HIV também é considerada mais grave, com risco de evoluir para formas complicadas da malária, há aumento da carga parasitária e diminuição da resposta aos antiparasitários. Nas gestantes co-infectadas há aumento da carga viral e risco da transmissão vertical do HIV.

As manifestações clínicas da malária causada por plasmódios de macaco são mais brandas, a febre não costuma ser muito elevada e os sintomas gerais menos acentuados. Os pacientes procuram o atendimento com quadro de febre a esclarecer, prolongada, na maioria das vezes, e são os antecedentes epidemiológicos que nos auxiliam no diagnóstico.

Diagnóstico: o diagnóstico da malária é realizado pela demonstração do parasito no sangue periférico ou de seus antígenos. A metodologia empregada com maior frequência é a microscopia óptica, exame de gota espessa, após coloração com corante derivado do Romanowsky (Giemsa, Wright, Leishman ou Field) por se tratar de método rápido, simples, de baixo custo e de fácil realização. Esse método permite diferenciar as espécies de plasmódios, pela análise morfológica dos mesmos, e também determinar a densidade parasitária, útil tanto na avaliação prognóstica, como no acompanhamento do tratamento. O esfregaço delgado é outra técnica que permite identificar o plasmódio no sangue periférico. Embora seja 20 a 30 vezes menos eficiente do que a gota espessa, ele permite identificar com facilidade e segurança a diferenciação entre as espécies de plasmódios. Esses dois métodos são passíveis de resultado falso negativo, por isso da importância da repetição dos mesmos em diferentes momentos. Os testes rápidos para detecção dos componentes antigênicos do plasmódio por imunocromatografia são testes com melhor sensibilidade (95%) e também conseguem discriminar as diferentes espécies. Pela praticidade e facilidade de realização, esses métodos são considerados úteis na triagem diagnóstica.

O método sorológico não é adequado para o diagnóstico clínico sendo mais utilizado nos estudos epidemiológicos, no entanto, na suspeita diagnóstica dos casos de malária humana por plasmódio de macacos ele pode ser importante instrumento uma vez que, os parasitos de macacos são de difícil visualização microscópica. Nesses casos, a partir do resultado sorológico reagente, o diagnóstico laboratorial deverá ser confirmado pela reação em cadeia da polimerase (PCR). A PCR somente é utilizada em casos de difícil diagnóstico, estudos e nos casos de malária por plasmódios de macacos.

Caso suspeito procedente de área endêmica: paciente com febre e com deslocamento da área no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas.

Caso suspeito procedente de área não endêmica: paciente com febre acompanhada de calafrios, tremores generalizados, cansaço, mialgia, e que seja procedente de área onde haja transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior a data dos primeiros sintomas.

Quando o diagnóstico e o tratamento da malária são realizados precocemente as chances de complicações são menores, assim como o tempo de internação.

Diagnóstico diferencial: febre tifóide, febre amarela, leptospirose, hantavirose, hepatites virais, leishmaniose visceral, estado gripal e sepse de outras etiologias.

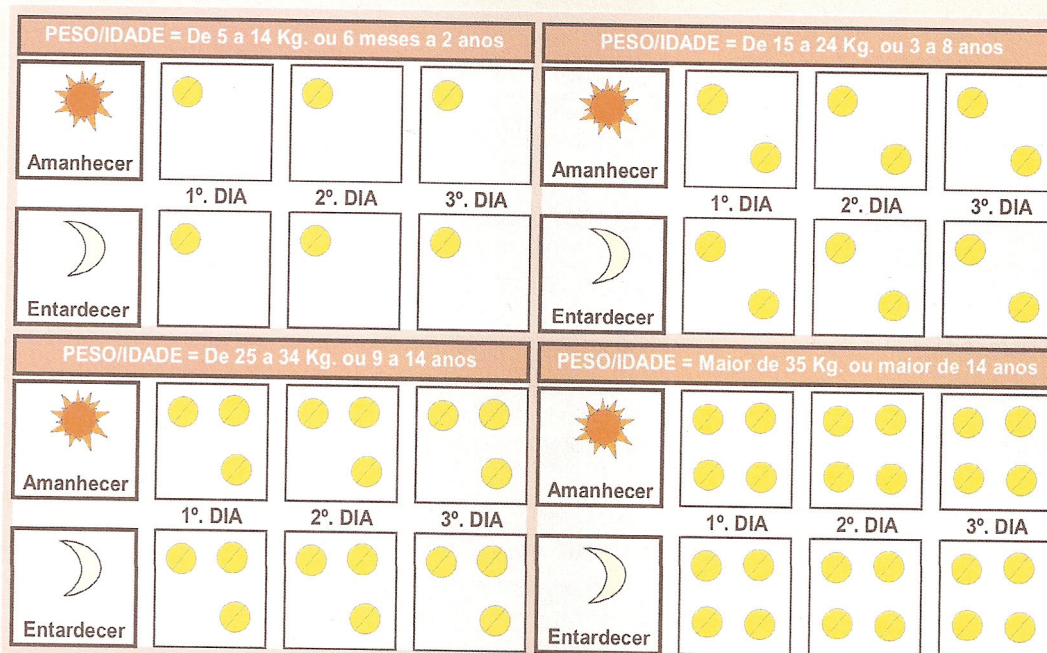
Tratamento: é instituído de acordo com a espécie de plasmódio, segundo esquemas terapêuticos preconizados pelo Ministério da Saúde do Brasil.

- 1) Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium brasilianum* e *Plasmodium simium*.

| GRUPOS ETÁRIOS | DROGAS e DOSES | | | | | | | |
|------------------|--------------------|--------------------|----------|--------------------|--------------------|----------|--------------------|----------|
| | 1º dia | | | 2º e 3º dias | | | 4º ao 7º dias | |
| | Cloroquina (Comp.) | Primaquina (Comp.) | | Cloroquina (Comp.) | primaquina (Comp.) | | primaquina (Comp.) | |
| | | Adulto | Infantil | | Adulto | Infantil | Adulto | Infantil |
| Menor de 6 meses | 1/4 | - | - | 1/4 | - | - | - | - |
| 6 a 11 meses | 1/2 | - | 1 | 1/2 | - | 1 | - | 1 |
| 1 a 2 anos | 1 | - | 1 | 1/2 | - | 1 | - | 1 |
| 3 a 6 anos | 1 | - | 2 | 1 | - | 2 | - | 2 |
| 7 a 11 anos | 2 | 1 | 1 | 1 e 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 12 a 14 anos | 3 | 1 e 1/2 | - | 2 | 1 e 1/2 | - | 1 e 1/2 | - |
| 15 ou mais anos | 4 | 2 | - | 3 | 2 | - | 2 | - |

Observação: A cloroquina e a primaquina deverão ser ingeridas preferencialmente às refeições(comprimidos com 15 mg para adultos e de 5 mg para crianças). Na malária por *Plasmodium malariae*, usar somente cloroquina. Não administrar primaquina para gestantes e crianças até 6 meses de idade. Se surgir icterícia, suspender a primaquina.

- 2) Esquema de primeira escolha para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum*, com associação de artemeter + lumefantrina (Coartem®) em 3 dias (disponibilizado para a área endêmica da Amazônia Brasileira).



Observação: Cada tratamento com Coartem® vem em uma cartela individual, para tratar uma só pessoa. O Coartem® vem em quatro tipos de cartelas de acordo com o peso ou idade das pessoas. O medicamento deve ser tomado de 12 em 12 horas, durante 3 dias, compreendendo 6 doses, para o tratamento completo. Apenas no primeiro dia, a segunda dose pode ser administrada com intervalo entre 8 e 12 horas. Para crianças, esmague o comprimido, e se possível, misture com alimentos ou líquidos (de preferência leite) para facilitar a ingestão e absorção. Os comprimidos quando ingeridos junto com alimentos (especialmente com alto teor de gorduras), aumenta a absorção do medicamento. Não administrar às gestantes durante o primeiro trimestre da gravidez nem para crianças menores de 6 meses de idade (nesses casos, usar o esquema de quinina isolada ou quinina + clindamicina).

- 3) Esquema para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum*, com associação de artesunato + mefloquina em 3 dias (disponibilizado para as áreas não endêmicas do Brasil).

| Peso (Kg) | Idade | Dose recomendada |
|-----------|------------|-------------------------------------|
| 5 a <9 | 6-11 meses | 1 comp (25+50)/dia durante 3 dias |
| 9 a <18 | 1-5 anos | 2 comp (25+50)/dia durante 3 dias |
| 18 a 29 | 6-11 anos | 1 comp (100+200)/dia durante 3 dias |
| ≥ 30 | ≥12 | 2 comp(100+200)/dia por 3 dias |

Observação: Artesunato + mefloquina não é recomendado para tratamento em criança com menos de 6 anos de idade e/ou pesando menos que 5 Kg. Em pacientes nos extremos de peso para suas faixas etárias (em caso de desnutrição ou obesidade), a dose deverá ser ajustada com base no peso do paciente. Em pacientes adultos pesando mais de 80Kg, deverá ser prescrita a dose de 3 comprimidos de maior miligramagem diariamente por 3 dias e aconselhar o paciente a retornar se não houver melhora clínica dentro das primeiras 48 a 72 horas. Se ocorrer vômito dentro de 30 minutos da administração do medicamento, uma dose complementar do medicamento deverá ser administrada. Em caso de vômito após 1 hora do

recebimento do medicamento, meia dose do mesmo deverá ser administrada. Em crianças que não conseguem engolir comprimidos, este(s) deve(m) ser dissolvido(s) em uma colher das de sopa de água para administração.

- 4) Esquema de segunda escolha, para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com quinina em 3 dias, doxiciclina em 5 dias e primaquina no 6º dia.

| GRUPOS ETÁRIOS | DROGAS E DOSES | | | |
|-----------------|--------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| | 1º, 2º e 3º dias | | 4º e 5º dias | 6º dia |
| | Quinina comprimido | Doxiciclina comprimido | Doxiciclina comprimido | Primaquina comprimido |
| 8 a 11 anos | 1 e 1/2 | 1 | 1 | 1 |
| 12 a 14 anos | 2 e 1/2 | 1 e 1/2 | 1 e 1/2 | 2 |
| 15 ou mais anos | 4 | 2 | 2 | 3 |

Observação: A dose diária da quinina e da doxiciclina devem ser divididas em 2 tomadas de 12/12 horas. A doxiciclina e a primaquina não devem ser dadas a gestantes e crianças menores de 8 anos.

- 5) Esquema para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* (malária mista) com a associação de artemeter + lumefantrina (Coartem®) em 3 dias + primaquina por 7 dias

| 1º ao 3º dia | 4º ao 10º dia | | |
|---|-------------------------|---------|----------|
| (combinação de artemeter + lumefantrina COARTEM®) | Primaquina (Comprimido) | | |
| | Grupos etários | Adulto | Infantil |
| | Menor de 6 meses | - | - |
| | 6 a 11 meses | - | 1 |
| | 1 a 2 anos | - | 1 |
| | 3 a 6 anos | - | 2 |
| | 7 a 11 anos | 1 | 1 |
| | 12 a 14 anos | 1 e 1/2 | - |
| | 15 ou mais | 2 | - |

Observação: cada tratamento com Coartem® vem em uma cartela individual, para tratar uma só pessoa. O Coartem® vem em quatro tipos de cartelas de acordo com o peso ou idade das pessoas. O medicamento deve ser tomado de 12 em 12 horas, durante 3 dias, compreendendo 6 doses, para tratamento completo. Apenas no primeiro dia, a segunda dose pode ser administrada com intervalo entre 8 e 12 horas. Para crianças, esmague o comprimido, e se

possível, misture com alimentos ou líquidos (de preferência leite) para facilitar a ingestão e a absorção. Os comprimidos quando ingeridos junto com alimentos (especialmente com alto teor de gorduras), aumenta a absorção do medicamento. Não administrar à gestantes durante o primeiro trimestre da gravidez nem em crianças menores de 6 meses de idade (nesses casos, usar o esquema de quinina isolada ou quinina + clindamicina).

- 6) Esquema para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* na gestante com malária não complicada.

| | |
|---|--|
| Todo o período (particularmente o 1º trimestre) | Quinina 30 mg do sal/Kg/dia durante três dias + clindamicina 20 mg/Kg/dia, dividida em três doses ao dia, durante 5 dias |
| 2º e 3º trimestres | Artemeter + lumefantrina (Coartem®) |

- 7) Esquema alternativo para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com quinina em 7 dias.

| Grupos Etários | DROGAS e DOSES |
|------------------|--|
| | Quinina comprimidos (Dose diária durante 7 dias) |
| Menor de 6 meses | 1/4 |
| 6 a 11 meses | 1/2 |
| 1 a 2 anos | 3/4 |
| 3 a 6 anos | 1 |
| 7 a 11 anos | 1 e 1/2 |
| 12 a 14 anos | 2 |
| 15 ou mais anos | 3 |

Observação: A dose diária de quinina deve ser fracionada em 3 tomadas de 8 em 8 horas.

- 8) Esquema de prevenção de recaída da malária por *Plasmodium vivax*, com cloroquina em dose única semanal, durante 3 meses.

| Peso (Kg) | Idade | Número de comprimidos de cloroquina (150 mg/base) por semana |
|------------|------------------|--|
| 3 a 6 | < 4 meses | 1/4 |
| 7 a 14 | 4 meses a 2 anos | 1/2 |
| 15 a 18 | 3 a 4 anos | 3/4 |
| 19 a 35 | 5 a 10 anos | 1 |
| 36 ou mais | 11 ou mais anos | 2 |

Observação: esquema recomendado para pacientes que apresentem recaídas após tratamento correto, e para gestantes e crianças menores de 1 ano. Somente deverá ser iniciado após término do tratamento com cloroquina em 3 dias. Esse esquema somente deverá ser utilizado após se ter certeza de que o paciente tenha aderido ao tratamento convencional da malária por *Plasmodium vivax*. Recomenda-se, portanto, que se repita o tratamento com cloroquina em 3 dias e primaquina em 14 dias (0,25 mg/Kg?dia), antes de optar por esse esquema de tratamento.

9) Esquema para tratamento da malária grave por *Plasmodium falciparum*.

| Droga | Observações importantes |
|---|--|
| <p>1. Primeira escolha</p> <p>Derivados da artemisinina</p> <p>A. Artesunato endovenoso: 2,4 mg/kg como dose de ataque e 1,2 mg/kg nos momentos 4, 24 e 48 horas. Diluir cada dose em 50ml de solução isotônica (de preferência glicosada a 5% ou 10%), via endovenosa em uma hora; ou,</p> <p>B. Artemeter intramuscular: aplicar 3,2 mg/kg de peso em dose única no 1º dia. Após 24 horas, aplicar 1,6 mg/kg de peso a cada 24 horas, por 4 dias, totalizando 5 dias de tratamento.</p> | <p>Completar o tratamento com:</p> <ul style="list-style-type: none"> -clindamicina, 20 mg/kg de peso/dia, por 5 dias, dividida em duas tomadas (12 em 12 horas), via oral; ou, -doxiciclina, 3,3 mg/kg de peso/dia, dividida em duas tomadas (12 em 12 horas), por 5 dias, via oral; ou, -mefloquina, 15-20 mg/kg de peso, em dose única, via oral. <p>Estes medicamentos devem ser administrados ao final do tratamento com os derivados da artemisinina. A doxiciclina não deve ser administrada a gestantes e menores de 8 anos. A mefloquina não deve ser usada em gestantes do primeiro trimestre.</p> |
| <p>2. Segunda escolha</p> <p>Quinina endovenosa</p> <p>Infusão de 20-30 mg do sal de dicloridrato de quinina/kg/dia, diluída em solução isotônica, de preferência glicosada, a 5% ou 10% (máximo de 500 ml), a cada 8 horas.</p> <p>Importante: esta infusão deve ser administrada lentamente, durante 4 horas.</p> <p>3. Terceira escolha</p> <p>Quinina endovenosa associada à clindamicina endovenosa.</p> | <p>Quando o paciente estiver em condições de ingestão oral e a parasitemia em declínio, utiliza-se a apresentação oral de sulfato de quinina, na mesma dosagem, a cada 8 horas. Manter o tratamento até 48 horas após a negatificação da gota espessa (em geral, 7 dias).</p> |
| <p>A quinina na mesma dosagem da segunda escolha até 3 dias. Simultaneamente, administrar a clindamicina, 20 mg/kg de peso, dividida em 2 doses, uma a cada 12 horas, diluída em solução glicosada a 5% ou 10% (15 ml/kg de peso), infundida, gotaa-gota, em uma hora, por 7 dias.</p> | <p>Esquema indicado para gestantes, pela sua inocuidade para a mãe e para o feto.</p> |

Nos casos de malária por *P. falciparum*, nas primas infecções, é prudente que a avaliação clínica e laboratorial seja minuciosa e criteriosa uma vez que, o potencial de gravidade é grande. Por isso, avaliar a indicação de internação e da administração de medicação por via venosa, conforme esquema para tratamento da malária grave (esquema 9). Os casos graves deverão ser internados e tratados na UTI, com suporte para as distintas disfunções como insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda, malária cerebral, coagulação intravascular disseminada, sangramentos e hipoglicemia. A hipoglicemia é freqüente nos pacientes com malária e durante o tratamento essa deverá ser monitorada e corrigida.

Nos casos graves de malária por *P. falciparum*, a parasitemia no sangue periférico deverá ser monitorada a cada 12 horas para verificar a queda na contagem dos parasitos (trofozoítos), nas primeiras 48 horas. Nos casos onde não há queda significativa da parasitemia nas primeiras 24 a 48 horas de tratamento, o esquema terapêutico deverá ser reavaliado, lembrando que, embora rara, há a ocorrência de cepas de *P. falciparum* resistentes aos medicamentos habitualmente empregados no tratamento da malária.

Caso haja dúvida, ou seja, impossível a identificação da espécie de *Plasmodium*, deverá ser instituído o tratamento para *P. falciparum*, pela gravidade deste, até que ocorra a correta identificação.

O controle parasitológico no sangue periférico deverá ser realizado com 2, 4, 7, 21, 28 e 40 dias após o início do tratamento nos casos de *P. falciparum* e prolongar até 60 dias para *P. vivax*. Tanto os pacientes internados como os ambulatoriais com malária deverão ser encaminhados para acompanhamento no Ambulatório de Medicina Tropical, Zoonoses e Febre a Esclarecer ou no dos Viajantes.

Prevenção/ Profilaxia: A fêmea do *Anopheles* sp realiza seu repasto sanguíneo geralmente nos horários crepusculares, amanhecer e anoitecer. Nas áreas onde há transmissão de malária deve-se evitar permanecer nas áreas abertas ou desprotegidas com telas nesses horários. O uso de repelentes à base de DEET (N, N-dietil-m-toluamida), picaridina ou óleo de eucalipto limão deverão ser utilizados de acordo com as especificações dos fabricantes e diferentes concentrações. A indicação de quimioprofilaxia com atovaquone+proguanil ou com doxiciclina ou com mefloquina deverá ser realizada por profissional experiente e após a avaliação do risco da exposição, sempre se considerando a relação risco/efeitos colaterais/resistência parasitária. Essas orientações poderão ser obtidas com os médicos que atendem no Ambulatório de Medicina Tropical, Zoonoses e Febre a Esclarecer ou no dos Viajantes.

Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes/Ministério da Saúde, Diretoria Técnica de gestão. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 36p. :Il.color.- (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. JAMA, 2007; 297: 2251-2263.

Curado I, Dos Santos Malafronte R, de Castro Duarte AM, Kirchgatter K, Branquinho MS, Bianchi Galati EA. Malária epidemiology in low-endemicity areas of the Atlantic Forest in the Vale do Ribeira, São Paulo, Brazil. Acta Trop. 2006;100:54-62

Insect repellents. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 2012; 54: 75-6.

Prevention and treatment of malaria among international travelers. *CCDR* 2008; 34S3:1-45.

Sarkar PK, Ahluwalia G, Vijayan VK, Talwar A. Critical care aspects of malaria. *JICM*, 2010; 25: 93-103.

WHO, Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edition, 2010.

Yamasaki T, Duarte AM, Curado I, Summa ME, Neves DV, Wunderlich G, Malafronte RS. Detection of etiological agents of malaria in howler monkeys from Atlantic Forests, rescued in regions of São Paulo city, Brazil. *J Med Primatol*. 2011;40:392-400.