

BMJ Best Practice

Infecção malária

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	7
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	9
Prevenção secundária	10
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	22
Critérios de diagnóstico	27
Tratamento	28
Abordagem passo a passo do tratamento	28
Visão geral do tratamento	36
Opções de tratamento	38
Novidades	63
Acompanhamento	65
Recomendações	65
Complicações	65
Prognóstico	67
Diretrizes	68
Diretrizes de diagnóstico	68
Diretrizes de tratamento	68
Recursos online	71
Referências	72
Imagens	83
Aviso legal	89

Resumo

- ◇ Nos países ocidentais, quase todos os casos de malária ocorrem em viajantes; por isso, o diagnóstico pode ser perdido se não for verificado o histórico de viagens recentes.
- ◇ Os pacientes normalmente apresentam sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, sudorese, cefaleia e mialgias.
- ◇ O exame de um esfregaço corado por Giemsa continua sendo o teste diagnóstico de primeira escolha.
- ◇ Assim que o diagnóstico da malária é confirmado, deve-se iniciar o tratamento com urgência, já que um atraso pode estar associado à progressão da doença e a complicações.
- ◇ O tratamento deve ser realizado junto com um especialista em doenças infecciosas.

Definição

A malária é uma infecção parasitária causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Sabe-se que cinco espécies infectam os seres humanos; o *Plasmodium falciparum* é o que representa maior risco de vida.[1] Ele é transmitido naturalmente aos seres humanos pela picada de um mosquito *Anopheles* fêmea infectado, mas pode ser transmitido por transfusão de sangue ou transplante de órgãos.[2] [3] [4] A malária é amplamente distribuída pelas regiões tropicais e subtropicais, e a maior carga de doença ocorre nessas áreas. Os viajantes são os mais afetados pela doença nos países ocidentais.

Epidemiologia

Em escala global, 91 países ainda eram endêmicos para malária em 2016. Estima-se que houve 216 milhões de casos de malária em todo o mundo em 2016, resultando em uma estimativa de 445,000 óbitos. Aproximadamente 90% de todos os casos de malária e 91% de todos os óbitos em decorrência da malária ocorreram na África Subsaariana, e a maioria dos óbitos (99%) se deveu à infecção por *Plasmodium falciparum*. [7]

Aproximadamente 1500 a 2000 casos são relatados a cada ano nos EUA, quase todos em viajantes. Transmissão relacionada à transfusão e transmissão local por mosquitos foram relatadas, embora isso seja raro. Houve 1517 casos relatados nos EUA em 2015. Desses casos, 17.1% foram classificados como graves, sendo relatados 11 óbitos. O *P falciparum* foi responsável por 67.4% dos casos, sendo 11.7% dos casos causados por *Plasmodium vivax*, 4.1%, por *Plasmodium ovale*, e 3.1%, por *Plasmodium malariae*. [8] No Reino Unido, 1792 casos de malária importada foram relatados em 2017 (causados principalmente por *P falciparum*), um número 10.8% maior que em 2016. [9] [CDC: [malaria maps](#)]

Desde 2000, muitos esforços e investimentos têm sido direcionados aos programas internacionais para controlar e exterminar a malária. O objetivo da Organização Mundial da Saúde (OMS) é reduzir a incidência global de malária e as taxas de mortalidade em 90% até 2030. [10] Em 2016, 44 países relataram menos de 10,000 casos, e alguns países foram certificados como livres de malária. A OMS identificou 21 países com potencial para eliminar a malária até o ano 2020. [7]

Gestantes e crianças menores de 5 anos de idade continuam sendo as mais suscetíveis à doença em áreas endêmicas. [11] Quase todos os casos de malária em áreas não endêmicas são importados de pessoas que viajaram para áreas endêmicas, sejam turistas ou migrantes que vão visitar amigos ou parentes. Todo ano, 25 a 30 milhões de pessoas dos EUA e Europa viajam para os trópicos, dentre as quais aproximadamente 10,000 a 30,000 contraem malária. [12] Um estudo realizado no Reino Unido revelou que a carga evitável de malária por *P falciparum* caiu de maneira consistente no Reino Unido. [13] Ocasionalmente, pessoas que moram perto de aeroportos contraem malária, seja por um mosquito local que foi infectado por meio de repasto sanguíneo de um viajante infectado ou por um mosquito infectado vindo em um avião. Raramente, a malária é adquirida por hemoderivados infectados, que respondem por 93 casos relatados nos EUA de 1963 a 1999. [14]

Um surto focal foi relatado no Estado da Bahia no Brasil em janeiro de 2018. Como não se trata de uma região endêmica de malária, a profilaxia não foi recomendada anteriormente; porém, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA agora recomendam que os viajantes à cidade de Wenceslau Guimarães, no Estado da Bahia, façam profilaxia antimalárica. [15]

Etiologia

A malária é causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* e é transmitida ao ser humano por meio da picada de uma das 40 espécies dos mosquitos fêmeas *Anopheles*.

A infecção também pode decorrer de exposição a sangue ou hemoderivados infectados.[2] [3] [4]

Cinco espécies de *Plasmodium* causam a doença no ser humano: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium knowlesi*. A maioria das infecções é causada pelo *P falciparum* e pelo *P vivax*, sendo o *P falciparum* responsável pela forma mais grave da doença.[1]

A distribuição dessas espécies depende de parâmetros comportamentais e ecológicos que afetam a capacidade dos mosquitos de transmiti-las.[16] Há poucos reservatórios animais conhecidos, entre eles, o chimpanzé para o *P malariae* e o macaco *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) para o *P knowlesi*.

- O *P falciparum* é disseminado nas regiões tropicais na África Subsaariana, em algumas áreas do sudeste asiático, da Oceania e da bacia amazônica da América do Sul.[1]
- O *P vivax* é predominantemente encontrado na maior parte da Ásia, Américas, partes do leste europeu e norte da África.[17] No entanto, mais de 80% dos casos ocorrem em três países (Etiópia, Índia e Paquistão). O *P vivax* tem uma distribuição geográfica mais ampla que *P falciparum*, pois pode se desenvolver no vetor em temperaturas mais baixas e sobreviver a altitudes maiores e climas mais frios. Assim como o *P ovale*, ele tem um estágio hepático dormente e pode se reativar, causando recidiva de sintomas.
- O *P ovale* é encontrado basicamente nas Áfricas oriental e central tropicais, e nas ilhas do Pacífico Ocidental.[18]
- O *P malariae* tem uma distribuição semelhante à do *P falciparum*, mas com menor prevalência.[19] [20] [21]
- *P knowlesi* é encontrado em certas áreas com florestais no sudeste asiático.

Uma investigação epidemiológica com o uso de técnicas de tipagem molecular descobriu que o *Plasmodium simium*, uma espécie que está estreitamente relacionada ao *P vivax* (mas distinta dele), é responsável por infecções maláricas autóctones em pessoas que vivem perto das regiões de Mata Atlântica no Rio de Janeiro. Antes se acreditava que esse parasita era uma espécie específica de macacos. Essas infecções foram previamente diagnosticadas como infecção por *P vivax* devido ao quadro clínico semelhante.[22]

Os fatores de risco para infecção incluem viagem para uma área endêmica, falta de quimioprofilaxia apropriada, ausência de um mosquitoireiro de leito tratado com inseticida em uma área endêmica e migrantes estabelecidos que retornam de uma viagem de origem em uma área endêmica. Os fatores de risco para uma infecção grave incluem a baixa imunidade do hospedeiro (isto é, indivíduos que vivem em áreas não endêmicas), gravidez, idade <5 anos, imunocomprometimento (por exemplo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]) e idade avançada.

[Fig-1]

Fisiopatologia

Durante um repasto sanguíneo, um mosquito fêmea *Anopheles* injeta de 8 a 15 esporozoários da malária, que rapidamente penetram nos hepatócitos. A reprodução por divisão assexuada (esquizogonia tissular) ocorre para formar um esquizonte pré-eritrocítico. Essa parte do ciclo de vida não produz nenhum sintoma. Depois de algum tempo, 30 a 40 mil merozoítos são liberados na corrente sanguínea para penetrar nos

eritrócitos após ligarem-se aos receptores. O tempo que os merozoítos levam para entrar no sangue é designado período pré-patente. Ele varia de 7 a 30 dias para o *Plasmodium falciparum*, mas pode ser muito maior para o *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* por causa do possível desenvolvimento de um estágio inativo dos hipnozoítos no fígado.[23]

A maioria dos merozoítos passa pela esquizogonia sanguínea para formar os trofozoítos, evoluindo para esquizontes, que se rompem para liberar novos merozoítos. Estes então invadem novos eritrócitos, e o ciclo de 48 horas continua (72 horas para o *Plasmodium malariae* e 24 horas para o *Plasmodium knowlesi*), às vezes resultando na periodicidade da febre. A ruptura dos eritrócitos libera toxinas que induzem a disseminação de citocinas em macrófagos, resultando nos sintomas da malária.[24] Alguns merozoítos amadurecem para formas maiores chamadas gametócitos, que se reproduzem sexualmente quando são ingeridos por um mosquito.

O desfecho da infecção depende das espécies infecciosas, da idade do paciente e do nível de imunidade do hospedeiro.[11] [24] A doença grave é mais comumente observada com o *P falciparum*, com sequestro (a ligação de trofozoítos maduros com o endotélio de pequenos vasos sanguíneos), rosácea (a formação de aglomerados de eritrócitos infectados e não infectados), deformação dos glóbulos vermelhos comprometidos (em eritrócitos infectados e não infectados), resposta das citocinas e altos níveis de parasitemia (relacionados aos diversos caminhos de entrada do *P falciparum* nos eritrócitos), todos os quais provavelmente contribuem para a mortalidade elevada.

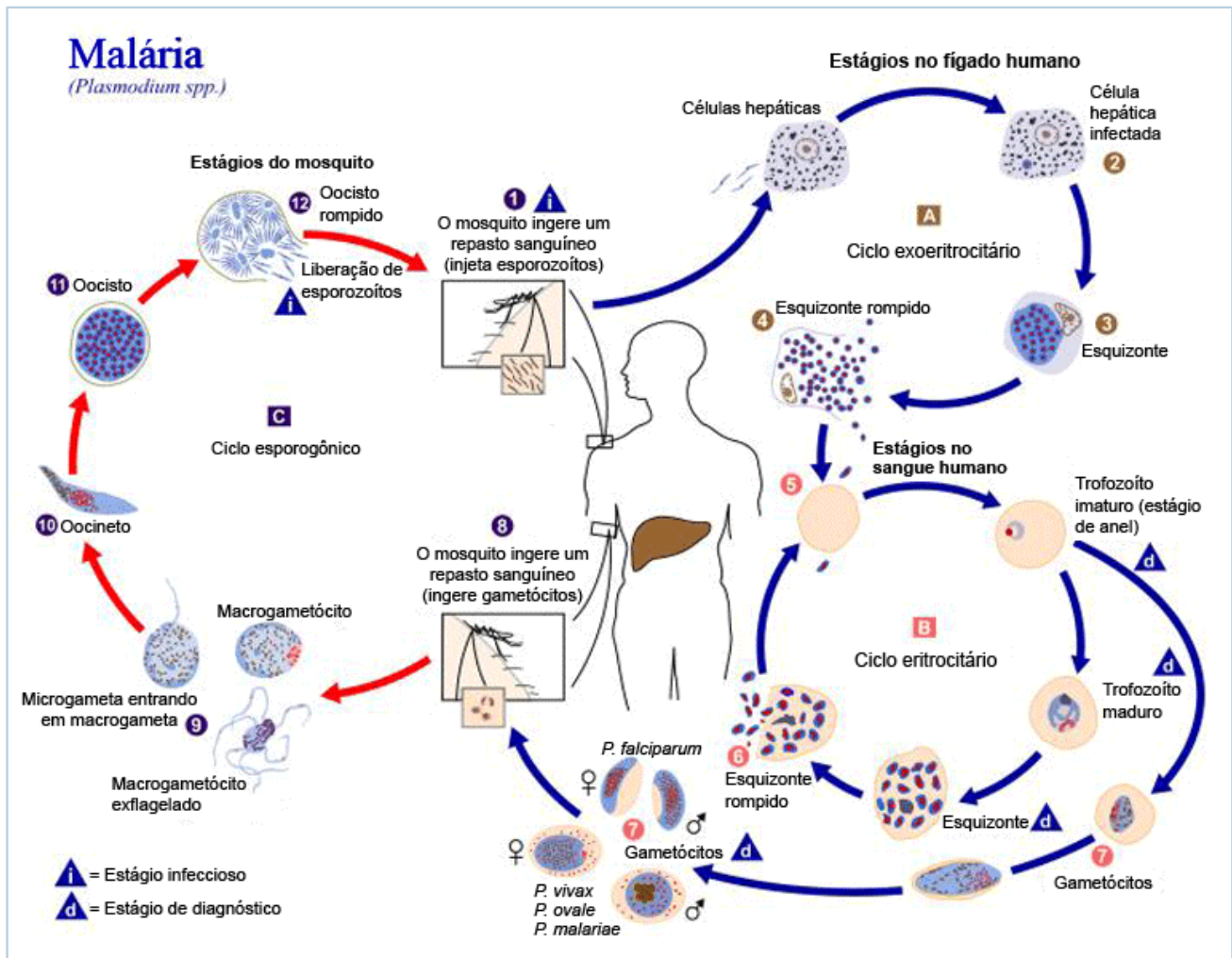


Ilustração do ciclo de vida de parasitas do gênero *Plasmodium*, que são os agentes causadores da malária

Biblioteca de Imagens dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças/

Alexander J da Silva, PhD/Melanie Moser; usado com permissão

Classificação

Taxonomia

Há 5 espécies de *Plasmodium* que infectam os seres humanos:[1]

- *Plasmodium falciparum*, que pode causar doença grave ou morte
- Espécies não *falciparum*: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium knowlesi*, que geralmente causam uma forma mais branda da doença.

Prevenção primária

Avisos e serviços preventivos direcionados e adequadamente fornecidos devem ser uma prioridade.[28] Os mosquitos *Anopheles* picam ao entardecer e à noite. Portanto, as pessoas devem ser aconselhadas a se proteger da infecção, evitando atividades ao ar livre após o pôr do sol, usando repelentes de insetos, vestindo camisas de manga comprida e calças compridas e utilizando mosquiteiros de leito tratados com inseticida.

Telas mosquiteiras tratadas com inseticida são eficazes na redução da mortalidade infantil e doenças relacionadas à malária em áreas afetadas, em comparação com a ausência de telas ou a presença de telas não tratadas, apesar do aumento na frequência de casos de resistência a inseticida.[36] Telas mosquiteiras com tratamento duplo (ou seja, telas tratadas com 2 inseticidas diferentes) podem fornecer melhor proteção do que as telas mosquiteiras convencionais em áreas onde a resistência seja um problema.[37] Telas de butóxido de piperonila/piretroide são melhores para matar mosquitos e impedir que se alimentem de sangue, em comparação com telas convencionais, apenas com piretroides, em áreas onde os mosquitos apresentam alto grau de resistência a piretroides.[38]

Uma revisão Cochrane não encontrou evidências suficientes para concluir se repelentes tópicos ou espaciais previnem a malária em regiões onde esta doença é endêmica. Existem algumas evidências de que roupas tratadas com inseticidas podem reduzir o risco de malária em 50% na ausência de mosquiteiros tratados com inseticida de longa duração; porém, como os resultados referem-se a estudos envolvendo refugiados, não se sabe se os resultados se aplicam à população em geral.[39]

Indivíduos não imunes que viajam para áreas endêmicas devem tomar a quimioprofilaxia antimalárica. [CDC: [malária - choosing a drug to prevent malaria](#)] A resistência à cloroquina pelo *Plasmodium falciparum* é um problema crescente e afeta todas as áreas, exceto o oeste do Canal do Panamá na América Central, Haiti, República Dominicana e partes do Oriente Médio.

As pessoas que viajam para áreas com *P. falciparum* sensível à cloroquina podem receber cloroquina ou hidroxicloroquina, administradas 1 semana antes da viagem, semanalmente (no mesmo dia da semana) durante a viagem e por 4 semanas depois de deixarem a área endêmica.

Às pessoas que viajam para áreas com resistência do *P. falciparum* à cloroquina, deve-se prescrever um dos seguintes esquemas de quimioprofilaxia:

- atovaquona/proguanil: administradas 1 ou 2 dias antes da viagem, diariamente durante a viagem e por 7 dias depois de se deixar a área endêmica
- doxiciclina: administrada 1 ou 2 dias antes da viagem, diariamente durante a viagem e por 4 semanas depois de se deixar a área endêmica
- mefloquina: administrada 2 ou 3 semanas antes da viagem, semanalmente durante a viagem e por 4 semanas depois de se deixar a área endêmica.

A resistência do *P. falciparum* à mefloquina ocorre na fronteira da Tailândia com Myanmar (antiga Birmânia) e Camboja, nas províncias ocidentais do Camboja, nos estados do leste de Myanmar e, recentemente, na fronteira entre o Myanmar e a China, nas fronteiras de Laos e Myanmar, nas partes adjacentes da fronteira da Tailândia com o Camboja e no sul do Vietnã. Às pessoas que viajam para áreas com *P. falciparum* resistente à mefloquina deve-se prescrever atovaquona/proguanil ou doxiciclina. Relatos esporádicos de *P. falciparum* resistente a atovaquona/proguanil surgiram na África, mas a resistência é rara atualmente.[40] [41] [42]

Uma revisão Cochrane revelou que a mefloquina é altamente eficaz na redução do risco de malária, embora as evidências não provenham de viajantes internacionais em curto prazo. A frequência de efeitos adversos graves relatados com a mefloquina não foi maior em comparação com a atovaquona/proguanil ou doxiciclina. Entretanto, os pacientes foram mais propensos a parar de tomar mefloquina por causa de efeitos adversos, em comparação com aqueles que faziam uso de atovaquona/proguanil, e igualmente propensos a parar de tomar mefloquina, em comparação com aqueles que faziam uso de doxiciclina. Os efeitos adversos

neurológicos, como insônia, ansiedade, depressão e sonhos anormais, ocorreram mais frequentemente com a mefloquina.[43]

As pessoas que viajarem para as áreas endêmicas do *Plasmodium ovale* deverão ser avisadas dos possíveis sintomas e sinais de malária. Apenas aquelas que tiveram uma exposição prolongada em regiões de alta transmissão (por exemplo, Pacífico Ocidental) devem ser aconselhadas a tomar a profilaxia pós-exposição com primaquina (administrada por 14 dias depois de deixar a área endêmica). Os viajantes que forem para áreas de baixo risco para *Plasmodium vivax* podem viajar sem quimioprofilaxia. No entanto, aqueles que forem para áreas de alto risco para *P. vivax* (por exemplo, Papua Nova Guiné, Ilhas Salomão) requerem profilaxia pré e pós-exposição com primaquina.[44] A primaquina é o agente profilático mais eficaz para a malária causada por *P. vivax* em pacientes não gestantes que não tenham deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.[44] O *Plasmodium knowlesi* é encontrado em parte do Sudeste Asiático, e a quimioprofilaxia para essa região é a mesma das áreas do *P. vivax*.

Há cada vez mais evidências da segurança da quimioprofilaxia administrada em todos os estágios da gestação, com base em estudos de pacientes que vivem em áreas endêmicas.[45] Há evidências de boa qualidade sobre benefícios clinicamente importantes com relação a anemia e parasitemia na mãe, bem como em relação ao peso ao nascer em bebês, com uma variedade de esquemas profiláticos de estudos em áreas endêmicas.

A segurança da mefloquina em gestantes é baseada em séries de casos e dados limitados de desfechos de gestações, mas demonstra um perfil de segurança semelhante ao observado em estudos de populações endêmicas. Uma revisão Cochrane, realizada com mais de 8000 gestantes, revelou que a mefloquina é eficaz e segura em relação a desfechos adversos à gestação (incluindo baixo peso ao nascer, prematuridade, abortos, natimortos e malformações congênitas) em comparação com a profilaxia com sulfadoxina/pirimetamina (em mulheres não infectadas por HIV) ou sulfametoxazol/trimetoprima (em mulheres infectadas por HIV), ambas usadas para a prevenção em áreas endêmicas, como a África. Contudo, a mefloquina está associada a um aumento do risco de efeitos adversos, como tontura, vômitos e fadiga.[46]

Em áreas com resistência documentada à mefloquina, não existem atualmente agentes seguros e efetivos para quimioprofilaxia para gestantes, pois essas áreas são consideradas resistentes a múltiplas drogas. Nessas circunstâncias, recomenda-se que gestantes não viajem. A doxiciclina é considerada contraindicada em gestantes pela maioria das autoridades (embora possa ser usada como agente profilático nas 15 primeiras semanas de gestação, se outras opções forem inadequadas). A combinação atovaquona-proguanil também não é recomendada na gestação, embora os dados existentes sobre os componentes individuais sejam relativamente tranquilizadores.[47]

Espécies de peixes que comem larvas e pupas de mosquitos, tais como os peixes larvófagos, têm sido usadas em acúmulos de água próximos de onde as pessoas vivem (por exemplo, lagoas, rios) na tentativa de diminuir a transmissão do parasita *Plasmodium*. No entanto, uma revisão Cochrane não encontrou nenhuma evidência confiável que respalde este método de prevenção para reduzir a densidade das populações de mosquito ou a transmissão da malária.[48]

A pulverização espacial (ou seja, a dispersão de uma névoa líquida de inseticida em áreas externas) tem sido usada para matar insetos adultos em programas de saúde pública para controle. No entanto, uma revisão Cochrane identificou apenas um estudo que sugeria que a pulverização espacial tenha diminuído o número de casos de malária. Este estudo foi realizado mais de 30 anos atrás e em um único estado da Índia; portanto, não se sabe ao certo se estes achados se aplicam a outras áreas.[49]

Rastreamento

Refugiados e imigrantes

O rastreamento para malária é geralmente recomendado em refugiados e imigrantes que chegaram ou viajaram por uma área endêmica de malária antes e/ou depois da chegada em alguns países. Consulte as orientações locais.

Prevenção secundária

A maioria dos países exige que a malária seja notificada para se coletar dados epidemiológicos. Nos EUA, os profissionais da saúde devem notificar ao departamento de saúde local ou estadual todos os casos de malária confirmados em laboratório que ocorrem no país e em seus territórios.

A malária não é contagiosa em áreas não endêmicas, devido à falta de um mosquito vetor apropriado. A profilaxia de pessoas próximas não é necessária. Entretanto, deve-se levar em conta que os membros da família podem ter viajado com o paciente e sofrido a mesma exposição, e também podem ter desenvolvido a malária. Essas pessoas devem ser orientadas a procurar atendimento médico caso desenvolvam sintomas.

O paciente deve receber a orientação apropriada em relação à futura profilaxia antimalárica para evitar episódios futuros. A atitude do paciente em relação a essa profilaxia antimalárica dependerá da sua experiência anterior e do tempo de permanência na região endêmica.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher nigeriana de 42 anos de idade apresenta-se ao médico da unidade básica de saúde com uma história de 2 dias de febre, calafrios e sudorese associada a cefaleia e mialgia. Ela está febril (38.6 °C [101.4 °F]) e taquicárdica, mas não há nada digno de nota no restante dos exames. Ela recebeu um diagnóstico presuntivo de gripe (influenza) e foi aconselhada a retornar se não melhorasse. Dois dias depois, ela se apresenta ao pronto-socorro com sintomas parecidos e vômitos frequentes. No exame físico, ela parece doente, com uma temperatura de 38.8 °C (101.8 °F), frequência do pulso de 120 bpm, pressão arterial de 105/60 mmHg e icterícia leve. Uma história posterior revela que, recentemente, ela visitou a família na Nigéria por 2 meses e voltou 1 semana antes de se apresentar. Ela não tomou a profilaxia da malária.

Caso clínico #2

Um homem de 28 anos apresenta-se ao médico com uma história de 5 dias de febre e calafrios, sem melhorar com paracetamol, e diarreia. Ele esteve em uma viagem de 3 meses à América Central e retornou há 8 semanas. Ele foi picado por mosquitos em várias ocasiões e, embora inicialmente tenha tomado a profilaxia de malária, descontinuou devido a náuseas leves. Ele não sabe os detalhes da sua terapia profilática. No exame físico, ele apresentou temperatura de 38 °C (100.4 °F) e leve taquicardia, com pressão arterial de 126/82 mmHg. O restante do exame físico está normal.

Outras apresentações

Os sintomas da malária são inespecíficos, e sua gravidade depende em parte da espécie infectante e da imunidade do hospedeiro. Adultos que vivem em áreas endêmicas podem desenvolver apenas sintomas mínimos, devido ao anticorpo imunoglobulina G, à imunidade celular e à tolerância fisiológica à parasitemia. No entanto, pessoas sem imunidade preexistente, gestantes, crianças, idosos e pessoas com comorbidades (por exemplo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]) correm mais risco de contrair a forma grave da malária com o *Plasmodium falciparum*. As gestantes também correm o risco de sofrer aborto espontâneo, anemia e hiperparasitemia. As complicações da malária grave incluem o envolvimento cerebral, que pode se apresentar com nível de consciência reduzido, perturbação difusa da função cerebral ou convulsões. Outras complicações incluem acidose metabólica, que causa dificuldade respiratória, comprometimento renal, icterícia, anemia grave, hipoglicemia, coagulopatia intravascular disseminada e choque. É importante considerar sepse bacteriana concomitante se houver choque ou sinais ou sintomas focais. A linfadenopatia (em geral um achado negativo importante) foi comunicada em um relato de caso.^[5] Embora as infecções não *falciparum* geralmente não sejam complicadas, houve raros relatos de doença grave.^[6]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico dessa doença possivelmente fatal baseia-se em um alto índice de suspeita em um paciente com sintomas sugestivos e um histórico de viagens recentes apropriado. Embora os mapas epidemiológicos da endemicidade da malária possam ser úteis para determinar o risco visando a orientação quanto à

profilaxia pré-viagem, essa abordagem pode ser perigosa no caso de tratamento de um paciente febril que retorne de um local que faz fronteira com uma área de malária. As condições do local podem mudar.

O diagnóstico diferencial é amplo e inclui outras infecções relacionadas a viagens. Em contextos de poucos recursos, faz-se um diagnóstico presuntivo com base clínica apenas. No entanto, como os sintomas são inespecíficos, o diagnóstico clínico não é confiável. Assim, quando exames laboratoriais estiverem disponíveis, deve-se sempre buscar a confirmação da infecção malárica o mais rapidamente possível.

O tratamento depende das espécies infecciosas, da carga parasitária e do estado clínico do paciente; por isso, a história, o exame físico e os exames laboratoriais devem determinar esses fatores.

A maioria dos países exige que a malária seja notificada para se coletar dados epidemiológicos. Nos EUA, os profissionais da saúde devem notificar ao departamento de saúde local ou estadual todos os casos de malária confirmados em laboratório que ocorrem no país e em seus territórios.

História

A maioria dos pacientes com infecção por *Plasmodium falciparum* se apresenta no primeiro mês após a exposição; quase todos apresentam-se 3 meses após a exposição. As infecções por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* geralmente se apresentam 3 meses após a exposição, e a apresentação pode ser protelada em até 1 ano ou mais.[23]

Os sintomas são inespecíficos e comuns a várias outras infecções. A febre ou história de febre é universal. Paroxismos característicos de calafrios e tremores seguidos de febre e suor podem ser descritos. Os padrões de febre raramente são diagnósticos à apresentação, mas podem se desenvolver com o tempo: febres que ocorrem em intervalos regulares de 48 a 72 horas podem estar associadas a infecções por *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*. Outros sintomas muito comuns incluem cefaleia, fraqueza, mialgia e artralgia. Os sintomas menos comuns incluem anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Muitas crianças apresentam-se apenas com sintomas respiratórios semelhantes a gripe (influenza).[50] A história também inclui se os fatores de risco para doença grave estão presentes (por exemplo, baixa imunidade do hospedeiro, gravidez, criança <5 anos de idade, imunocomprometimento e idade avançada).

O histórico de viagens recentes para uma área endêmica é o fator essencial de diagnóstico em pacientes que se apresentam com febre em países não endêmicos. No entanto, ele é quase sempre ignorado. O histórico de viagens para uma área endêmica para malária nos últimos 12 meses deve ser pesquisado se um paciente se apresentar com sintomas inespecíficos. Se o histórico de viagens recentes for positivo, deve-se perguntar ao paciente se ele tomou a profilaxia antimalárica. Caso afirmativo, deve-se determinar o medicamento específico e se ele foi tomado da maneira correta. Como os relatos muitas vezes não são confiáveis, o uso de profilaxia não exclui a infecção malárica; porém, ela poderá influenciar a seleção do esquema de tratamento se a malária for confirmada.

Exame físico

Deve-se avaliar o estado clínico do paciente. Existem poucos sinais físicos específicos para malária a serem pesquisados. É importante determinar se uma complicação de malária grave está presente (sugerida por icterícia, confusão ou nível de consciência alterado, convulsões, hipotensão, desconforto respiratório ou anúria/oligúria) ou se há infecção bacteriana concomitante (sugerida pela presença de sinais focais: por exemplo, estertores na ausculta pulmonar sugerindo pneumonia sobreposta). Os

sinais comumente presentes incluem hepatoesplenomegalia (embora não seja comum no momento da apresentação inicial em países desenvolvidos) e/ou palidez (sugerindo anemia).

Investigações laboratoriais

Microscopia óptica

- A detecção de parasitas da malária no sangue é essencial. Em mãos experientes, o teste mais sensível e específico prontamente disponível é a microscopia óptica de esfregaços sanguíneos corados por Giemsa e esse é o teste diagnóstico de primeira escolha. As colorações de Wright ou Field são alternativas à coloração de Giemsa. O laboratório decide quando usar essas alternativas e pode haver variações conforme o local. Os esfregaços espessos permitem que um volume relativamente grande de sangue seja testado quanto a parasitas, mas a determinação da espécie pode ser difícil, já que os glóbulos vermelhos estão lisados e a morfologia do parasita pode estar distorcida. As preparações com esfregaços delgados permitem a especificação, o que afetará as decisões do tratamento. A porcentagem de parasitemia pode ser avaliada usando uma fórmula simples; porém, ela pode ser extremamente baixa e podem ocorrer falsos-negativos em esfregaços espessos.[51] Se houver uma forte suspeita de malária, o teste deverá ser repetido diariamente por 3 dias.

[Fig-3]

Testes diagnósticos rápidos (TDRs)

- Os TDRs são testes de imunocromatografia que detectam a presença de antígenos do parasita em uma amostra de sangue colhida por punção digital. Tipos diferentes detectam a proteína 2 rica em histidina (HRP-2) específica do *P. falciparum* ou a lactato desidrogenase específica da espécie (pLDH).[52] Foram avaliados vários testes em pessoas que retornaram de viagens, e a maioria apresentou valores de sensibilidade e especificidade para o *P. falciparum* superiores a 85% a 90%.[52] Os problemas incluem a baixa detecção de espécies diferentes do *P. falciparum* e os resultados falsos-negativos a cargas parasitárias mais baixas.[52] [53] Entretanto, alguns estudos revelaram que o desempenho dos TDRs pode ser equivalente ao da microscopia especializada.[54] [55]
- A principal vantagem dos TDRs é que eles fornecem um meio de diagnóstico rápido, especialmente nas áreas com recursos limitados em saúde onde a microscopia não está disponível ou não é confiável. Sua incorporação nos algoritmos de tratamento pode reduzir substancialmente a prescrição de antimaláricos quando comparada com o diagnóstico clínico isolado, apesar de uma melhora nos desfechos da saúde não ter sido comprovada.[56]
- As desvantagens dos TDRs incluem a incapacidade de distinguir uma infecção ativa de uma infecção tratada recentemente. Além disso, mesmo com um TDR positivo, ainda é necessário um esfregaço para a confirmação das espécies (não *falciparum*) e para uma contagem de parasitas que ajude a direcionar o tratamento (*falciparum*).
- A escolha entre TDRs e microscopia depende das circunstâncias locais, incluindo as habilidades disponíveis, o número de casos de pacientes, a epidemiologia da malária e a possibilidade de uso de microscopia para o diagnóstico de outras doenças.[57] Uma revisão sistemática mostrou que testes de pLDH apresentaram maior especificidade, enquanto testes de HRP-2 apresentaram melhor sensibilidade e precisão levemente maior, quando comparados um ao outro.[58] Se possível, uma combinação de ambos os testes pode ser confiável.

Reação em cadeia da polimerase

- Geralmente, a reação em cadeia da polimerase está disponível apenas em alguns laboratórios de referência. Ela pode ser usada para confirmar o diagnóstico de malária nos casos em que a microscopia é negativa, mas a suspeita clínica da doença é alta,[59] [60] ou para determinar a espécie quando não for possível distingui-las com microscopia óptica.
- A reação em cadeia da polimerase pode ter um papel útil no diagnóstico da malária na gestação, pois o sequestro de parasitas na placenta pode acarretar uma contagem de parasitas no sangue periférico abaixo do limite para detecção microscópica em esfregaço.[61]

Ensaio de amplificação circular isotérmica (LAMP)

- LAMP é um novo ensaio molecular comercial. É mais sensível que a microscopia ou que os testes diagnósticos rápidos (TDRs) para detectar antígenos, e por esta razão mais confiável para detecção de baixa parasitemia. Fornece resultados mais rápidos que a microscopia ou a reação em cadeia da polimerase, requer menos treinamento e é mais barato em comparação com a reação em cadeia da polimerase, e foi avaliado tanto em ambientes de altos quanto de baixos recursos.[62] [63] Ele ainda é considerado um exame recente.

Outros exames iniciais

- Os exames iniciais incluem hemograma completo, coagulograma, testes da função renal e hepática, glicose sanguínea e urinálise. Nos casos de malária grave, é necessária uma gasometria arterial para excluir acidose láctica ou metabólica. Os testes de vírus da imunodeficiência humana (HIV) geralmente são indicados, já que a malária pode ser mais grave na presença de infecção por HIV. Se houver suspeita de infecção bacteriana concomitante, deve-se solicitar uma hemocultura, culturas de expectoração e urina. Uma punção lombar pode ser indicada para excluir a meningite. Além disso, pode-se considerar a reação em cadeia da polimerase de swabs nasofaríngeos para excluir uma infecção por influenza, que pode se apresentar de maneira idêntica.

[CDC: DPDx laboratory identification of parasitic diseases of public health concern - malária]

Exames por imagem

Uma radiografia torácica ajuda a excluir outros diagnósticos (por exemplo, pneumonia, doença do legionário, tuberculose pulmonar) ao se investigar pacientes que retornaram de uma viagem ao exterior com febre. A radiografia torácica também é indicada quando há suspeita de malária grave, especialmente com sintomas ou sinais respiratórios ou se o nível de consciência for reduzido (para excluir aspiração).

A tomografia computadorizada da cabeça é uma investigação importante para buscar lesões focais ou hemorragia quando há sinais neurológicos focais, nível de consciência prejudicado ou convulsões.

[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]

Fatores de risco

Fortes

viagem para uma área endêmica

- Todo ano, 25 a 30 milhões de pessoas dos EUA e Europa viajam para os trópicos, dentre as quais aproximadamente 10,000 a 30,000 contraem malária.[12]

quimioprofilaxia inadequada ou ausente

- A incidência de malária por *Plasmodium falciparum* em viajantes que não tomam os medicamentos profiláticos é mais alta na África ocidental (52 casos/1000 expostos por ano).[13] Na América do Sul, Índia e Paquistão, existe um risco baixo de 1 caso por 2000-3000 expostos por ano.[25] [26] A quimioprofilaxia reduz significativamente as taxas de mortalidade.[27]

mosquiteiro de leito tratado com inseticida usado em área endêmica

- Os mosquiteiros tratados com piretroide são recomendados aos viajantes de áreas endêmicas, para reduzir o risco de picadas de mosquito.

migrantes estabelecidos que retornam de uma viagem a uma área de origem endêmica

- Constitui dois terços de toda malária importada, sendo que a maioria dos pacientes não toma a quimioprofilaxia da malária.[28] Isso acontece por vários motivos: se eles nunca tomaram a profilaxia durante o crescimento, talvez não a considerem importante ou nem pensem a respeito; eles podem tomar a profilaxia incorreta; eles podem considerar o risco baixo, especialmente se forem visitar somente uma cidade grande.

baixa imunidade do hospedeiro (para doença grave)

- Pessoas com baixa ou nenhuma imunidade (isto é, indivíduos que vivem em áreas não endêmicas) são as que mais correm risco de contrair a doença ou desenvolver doença grave.[11]

gestação (para doença grave)

- As gestantes continuam sendo um dos grupos de pacientes mais suscetíveis a doenças nas áreas endêmicas. As gestantes infectadas com o *Plasmodium falciparum* são suscetíveis a complicações da gestação, já que os parasitas ficam sequestrados na placenta. Além disso, a prevalência da infecção por *Plasmodium vivax* e a densidade de parasitas aumentam durante a gravidez devido à reticulocitose da gravidez (o *P vivax* invade exclusivamente os reticulócitos).[24] [29]

idade <5 anos (para doença grave)

- Crianças <5 anos de idade continuam sendo um dos grupos de pacientes mais suscetíveis a doenças em áreas endêmicas. Elas têm mais probabilidade de contrair a infecção e as complicações da malária.[30]

imunocomprometimento (para doença grave)

- Os indivíduos com comorbidades, incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), são mais suscetíveis a desenvolver a infecção malárica grave.

idade avançada (para doença grave)

- A malária é potencialmente fatal se não for tratada imediatamente, já que podem se desenvolver complicações com risco de vida em pacientes que inicialmente pareciam bem, e mesmo uma pequena demora aumenta a morbidade e mortalidade.[31] Esse é o caso principalmente de alguns grupos de risco, incluindo os idosos.[11] [32] [33]

Fracos

administração de ferro (crianças)

- Embora se tenha afirmado que a administração de ferro para evitar anemia em crianças que vivem em áreas endêmicas aumenta o risco de malária (ou malária grave),^[34] uma revisão Cochrane revelou que o tratamento com ferro não aumenta o risco da malária clínica quando serviços regulares de prevenção ou tratamento da malária estão funcionando.^[35]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco para contrair malária (comum)

- Os principais fatores de risco incluem viagem para uma área endêmica, quimioprofilaxia inadequada ou ausente e a não utilização de um mosquiteiro de leito tratado com inseticida em uma área endêmica.

presença de fatores de risco para a doença grave (comum)

- Baixa imunidade do hospedeiro: pacientes que não cresceram em uma área endêmica ou não tiveram malária prévia têm maior probabilidade de desenvolver a doença grave.
- Gestação: todos os tipos de malária aumentam o risco de aborto espontâneo. A gravidez contribui para uma alta porcentagem de parasitemia e para a anemia na infecção por *Plasmodium falciparum*.
- Idade <5 anos: as crianças têm menor probabilidade de queixar-se de calafrios, mialgia ou cefaleia e maior probabilidade de apresentar sintomas inespecíficos.
- Imunocomprometimento: as pessoas com comorbidades, incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), são suscetíveis a desenvolver a infecção malárica grave.
- Idosos: suscetíveis a doença grave, especialmente devido à imunodeficiência sutil associada ao envelhecimento.

febre, ou história de febre (comum)

- A febre, ou história de febre, é universal. Paroxismos característicos de calafrios e tremores seguidos de febre e suor podem ser descritos. Geralmente há uma taquicardia associada.
- Padrões de febre raramente são diagnósticos à apresentação, mas podem se desenvolver com o tempo: febres que ocorrem em intervalos regulares de 48 a 72 horas podem estar associadas a infecções por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* ou *Plasmodium malariae*. Na maioria dos pacientes, não há um padrão específico de febre.

Outros fatores de diagnóstico

cefaleia (comum)

- Inespecífica, mas uma queixa comum.

fraqueza (comum)

- Inespecífica, mas uma queixa comum.

mialgia (comum)

- Inespecífica, mas uma queixa comum.

artralgia (comum)

- Inespecífica, mas uma queixa comum.

anorexia (comum)

- Sintoma inespecífico.

diarreia (comum)

- Sintoma inespecífico.

convulsões (incomum)

- Sugere uma infecção por falciparum, que quase sempre é a causa da doença grave. Entretanto, as doenças febris reduzem o limiar convulsivo em pacientes reconhecidamente epiléticos.

náuseas e vômitos (incomum)

- Sintoma inespecífico.

dor abdominal (incomum)

- Sintoma inespecífico.

palidez (incomum)

- Geralmente, é um sinal de anemia.

hepatoesplenomegalia (incomum)

- Um sinal inicial comum, embora não seja comum no momento da apresentação inicial em países desenvolvidos.

icterícia (incomum)

- Sugere uma infecção por falciparum, que quase sempre é a causa da doença grave.

nível alterado de consciência (incomum)

- Sugere uma infecção por falciparum, que quase sempre é a causa da doença grave. No entanto, qualquer doença febril pode causar confusão em um paciente idoso.

hipotensão (incomum)

- Sugere uma infecção por falciparum, que quase sempre é a causa da doença grave. Um choque circulatório pode indicar uma sepse concomitante.

anúria/oligúria (incomum)

- Sugere uma infecção por falciparum, que quase sempre é a causa da doença grave.

sintomas respiratórios tipo gripe (influenza) (incomum)

- Podem ocorrer em crianças sem outros sintomas.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p>esfregaços sanguíneos delgados e espessos corados por Giemsa</p> <ul style="list-style-type: none"> Considerado o exame de escolha inicial para identificar os parasitas. A forma assexuada mais comum observada é o trofozoíto. [Fig-4] No caso do <i>Plasmodium falciparum</i>, formas sexuadas infecciosas para mosquitos, conhecidas como gametócitos, geralmente podem ser observadas e persistir no sangue mesmo depois de um tratamento eficaz. [Fig-3] Os esfregaços espessos são mais sensíveis para a detecção de parasitas que os esfregaços delgados, já que permitem obter um volume maior de sangue a ser examinado. Os indivíduos não imunes podem ser sintomáticos com densidades muito baixas de parasitas que inicialmente podem não ser detectáveis. Por isso, se a suspeita clínica for alta, os esfregaços deverão ser repetidos diariamente em 3 ocasiões. Os esfregaços sanguíneos delgados permitem a identificação das espécies e o cálculo da parasitemia (porcentagem de eritrócitos parasitados), sendo que ambos são necessários para determinar o tratamento apropriado. [Fig-5] Uma parasitemia alta (>2% de eritrócitos parasitados) é em si um sinal de doença mais grave, embora a doença grave possa ocorrer com qualquer nível de parasitemia. Além disso, a presença de esquizontes ou pré-esquizontes no esfregaço sanguíneo pode designar um paciente com potencial para piora súbita. 	<p>detecção de formas assexuadas ou sexuadas de parasitas dentro de eritrócitos</p>

Exame	Resultado
testes diagnósticos rápidos (TDRs) <ul style="list-style-type: none"> • Esses testes imunocromatográficos detectam a presença do antígeno ou da enzima da malária e geralmente apresentam uma faixa visível depois de 15 minutos quando são positivos. • Os problemas incluem a baixa detecção de espécies diferentes do <i>Plasmodium falciparum</i> e os resultados falso-negativos com cargas parasitárias mais baixas.[52] [53] Entretanto, alguns estudos revelaram que o desempenho dos TDRs pode ser equivalente ao da microscopia especializada.[54] [55] • A principal vantagem dos TDRs é que eles fornecem um meio de diagnóstico rápido, especialmente nas áreas com recursos limitados em saúde onde a microscopia não está disponível ou não é confiável. Sua incorporação nos algoritmos de tratamento pode reduzir substancialmente a prescrição de antimaláricos quando comparada com o diagnóstico clínico isolado, apesar de uma melhora nos desfechos da saúde não ter sido comprovada.[56] • Uma desvantagem dos TDRs de proteína 2 rica em histidina (HRP-2) é a incapacidade de distinguir uma infecção ativa de uma infecção tratada recentemente. Os dispositivos alternativos que usam a lactato desidrogenase (LDH) e a detecção de HRP-2 podem identificar se a infecção é ativa ou tratada. Além disso, mesmo com um TDR positivo, ainda é necessário um esfregaço para a confirmação das espécies (não <i>falciparum</i>) e para uma contagem de parasitas que ajude a direcionar o tratamento (<i>falciparum</i>). • Uma revisão sistemática mostrou que testes de LDH do parasita apresentaram maior especificidade, enquanto testes de HRP-2 apresentaram melhor sensibilidade e precisão levemente maior, quando comparados um com o outro.[58] Se possível, uma combinação de ambos os testes pode ser confiável. • Alguns parasitas <i>P. falciparum</i> carecem do gene <i>pfhrp2</i>, ou seja, o parasita não consegue produzir HRP-2. A prevalência dessa mutação varia entre os países e foi identificada no Peru e na África. A Organização Mundial da Saúde recomenda que resultados de TDR falso-negativos suspeitos sejam investigados de forma mais aprofundada.[70] • [CDC: DPDx training - malaria RDT training video] 	detecção do antígeno ou das enzimas do parasita
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • A trombocitopenia é muito comum na infecção pelo <i>Plasmodium falciparum</i>, e a contagem plaquetária pode ser muito baixa. Apesar disso, são raras as complicações por sangramento. As contagens plaquetárias em geral recuperam-se rapidamente após o tratamento. • Um grau leve de anemia é comum a todas as espécies. A anemia grave é mais comum em crianças e deve-se à combinação de destruição dos eritrócitos, hemólise autoimune e disfunção da medula. • A contagem de leucócitos pode ser elevada, baixa ou normal. 	pode revelar trombocitopenia, anemia, contagem de leucócitos variável
coagulograma <ul style="list-style-type: none"> • As complicações de sangramento são raras. 	o tempo de protrombina pode ser razoavelmente prolongado

Exame	Resultado
eletrólitos, ureia e creatinina séricos <ul style="list-style-type: none"> Febre e depleção de volume podem causar um comprometimento pré-renal leve, que responde bem à reidratação. O sódio geralmente é baixo. Foram propostos vários mecanismos para isso.^[71] Por exemplo, a administração de fluidos hipotônicos, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, perda cerebral de sal, perdas pelo suor e trato gastrointestinal, perdas renais e a síndrome da célula doente. Entretanto, não se chegou a nenhum consenso quanto à sua relativa contribuição. Na malária grave, pode-se desenvolver uma insuficiência renal devido à obstrução microvascular, filtração de hemoglobina e mioglobina livres, depleção de volume e hipotensão, com débito urinário reduzido e proteinúria. 	geralmente normais ou ligeiramente alterados; pode haver insuficiência renal na infecção grave
testes séricos da função hepática <ul style="list-style-type: none"> A hiperbilirrubinemia geralmente não é conjugada. Geralmente, a icterícia é leve e a bilirrubina sérica total é <5 mg/dL (<86 micromoles/L). Entretanto, às vezes a bilirrubina pode ser >50 mg/dL (>855 micromoles/L). Com frequência, as aminotransferases hepáticas estão discretamente elevadas, mas a alanina aminotransferase não atinge o nível observado na hepatite viral. 	pode revelar bilirrubina ou aminotransferase elevadas
glicemia sérica <ul style="list-style-type: none"> A hipoglicemia provavelmente é mediada por citocina e mais tarde pode decorrer da terapia com quinina. A glicemia deve ser monitorada regularmente. Em pacientes diabéticos, as doenças febris podem causar o descontrole da glicemia. 	hipoglicemia ou hiperglicemia
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Nas infecções graves pelo <i>Plasmodium falciparum</i>, a hemólise maciça combinada com a necrose tubular aguda produz insuficiência renal aguda com hemoglobinúria e proteinúria. 	pode revelar uma quantidade baixa ou moderada de proteína; urobilinogênio e bilirrubina conjugada podem estar presentes
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> Na malária grave, a hipóxia do tecido devida à obstrução microvascular, deformação dos eritrócitos comprometidos, anemia, hipovolemia e hipotensão pode causar acidose láctica, o que pode contribuir para o rebaixamento do nível de consciência. 	pode demonstrar acidose metabólica ou acidose láctica na doença grave

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase do sangue para malária <ul style="list-style-type: none"> Útil em espécimes em que a parasitemia pode estar abaixo do nível detectável no exame de esfregaço.[59] [60] Ela também pode ter um papel útil no diagnóstico da malária na gestação quando o sequestro de parasitas na placenta puder acarretar uma contagem de parasitas no sangue periférico abaixo do limite para detecção microscópica em esfregaço.[61] Só pode ser executado em laboratórios de referência e deve ser reservado a casos específicos (por exemplo, backup ou confirmação da microscopia, determinação da espécie, gestação, síndrome da esplenomegalia malárica hiper-reativa). 	detecção de parasitas em níveis muito baixos; identificação de espécies se houver dificuldade no microscópio
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Pode indicar um diagnóstico alternativo (por exemplo, pneumonia, doença do legionário, tuberculose pulmonar). Pode demonstrar uma complicação de malária grave ou sepse, como edema pulmonar, devido à reidratação agressiva ou liberação local de citocinas que causam síndrome do desconforto respiratório agudo. 	características de pneumonia, edema pulmonar ou síndrome do desconforto respiratório agudo podem estar presentes
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para investigar outras causas de febre quando houver dúvida quanto ao diagnóstico ou para demonstrar uma sepse bacteriana concomitante. 	em geral, não há crescimento anormal
urocultura <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para investigar outras causas de febre quando houver dúvida quanto ao diagnóstico ou para demonstrar uma sepse bacteriana concomitante. 	em geral, não há crescimento anormal
cultura de escarro <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil para investigar outras causas de febre quando houver dúvida quanto ao diagnóstico ou para demonstrar uma sepse bacteriana concomitante. 	em geral, não há crescimento anormal
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> Considerada para excluir a possibilidade de meningite bacteriana. Ocasionalmente, a proteína do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode estar discretamente elevada, podendo haver um leve aumento no número de linfócitos do LCR (geralmente <10, raramente até 50 células/mL). <p>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]</p>	geralmente normal na malária cerebral; o lactato do líquido cefalorraquidiano (LCR) às vezes está elevado
teste de HIV <ul style="list-style-type: none"> Geralmente indicado, já que a malária pode ser mais grave na presença de uma infecção por HIV. Além disso, há uma iniciativa global para se testar para HIV todos os pacientes, já que os estudos de prevalência indicam que muitos pacientes HIV-positivos não estão cientes do seu estado clínico e deve-se aproveitar qualquer oportunidade para testá-los. 	pode ser positiva

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase de swabs nasofaríngeos para gripe (influenza) <ul style="list-style-type: none"> Muito útil para excluir uma infecção por gripe (influenza), que pode se apresentar de maneira idêntica. 	em geral, negativo na malária
tomografia computadorizada (TC) do crânio <ul style="list-style-type: none"> Uma investigação importante para procurar por lesões focais ou hemorragia quando houver rebaixamento do nível de consciência ou convulsões. 	geralmente normais

Novos exames

Exame	Resultado
ensaio de amplificação circular isotérmica <ul style="list-style-type: none"> Novo ensaio molecular comercial. Mais sensível que a microscopia ou testes diagnósticos rápidos (TDRs), e por esta razão mais confiável para detecção de baixa parasitemia. Fornecer resultados mais rápidos que a microscopia ou reação em cadeia da polimerase, requer menos treinamento e é mais barato em comparação com a reação em cadeia da polimerase, e foi avaliado tanto em ambientes de recursos altos quanto baixos.^{[62] [63]} 	detecção de parasitas em níveis muito baixos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre da dengue	<ul style="list-style-type: none"> Início abrupto dos sintomas. É normal apresentar cefaleia e dor retrobulbar que pioram com o movimento ocular. Quase metade dos pacientes pode apresentar um rash petequial ou hemorrágico. 	<ul style="list-style-type: none"> A leucopenia e trombocitopenia são comuns. A reação em cadeia da polimerase pode detectar o vírus da dengue no soro no início da doença. O isolamento do vírus por cultura de tecido é menos comum. Podem-se detectar anticorpos após a remissão da doença, mas eles não são úteis na fase aguda.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus da Zika	<ul style="list-style-type: none"> • Residência/viagem para região endêmica de Zika ou contato sexual sem proteção com indivíduo infectado. • Erupção cutânea pruriginosa maculopapular é característica. • Pode haver conjuntivite não purulenta ou hiperemia conjuntival. • Frequentemente assintomático. 	<ul style="list-style-type: none"> • A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa é positiva para Zika. • A sorologia é positiva para Zika.
Vírus da chikungunya	<ul style="list-style-type: none"> • Residência/retorno de viagem a região na qual a chikungunya é endêmica. • Sintomas articulares proeminentes (por exemplo, poliartrite e síndrome do túnel do carpo são comuns). • Hiperpigmentação cutânea e lesões intertriginosas são comuns. • Sintomas oculares (como fotofobia, dor retro-ocular, inflamação conjuntival). 	<ul style="list-style-type: none"> • O ensaio de imunoadsorção enzimática/anticorpo fluorescente indireto é positivo para anticorpos contra chikungunya. • A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa é positiva para o RNA do vírus da chikungunya.
Febre amarela	<ul style="list-style-type: none"> • Residência/retorno de viagem a uma região endêmica do vírus da febre amarela. • Ausência de vacinação contra febre amarela. • Complicações hemorrágicas. • Enfermidade bifásica (ou seja, doença febril aguda com duração de 2-6 dias, seguida por um período de remissão de 24-48 horas e depois uma forma mais grave de doença em alguns pacientes, com icterícia, insuficiência renal, insuficiência hepática e complicações hemorrágicas). 	<ul style="list-style-type: none"> • A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é positiva para o RNA do vírus da febre amarela na fase virêmica (em até 5 dias após o início dos sintomas). • A sorologia é positiva para os anticorpos do vírus da febre amarela, e há aumento dos títulos de IgG na fase pós-virêmica (do dia 5 em diante). • A RT-PCR e a sorologia são recomendadas para amostras coletadas entre os dias 5 e 7.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febres hemorrágicas da América do Sul	<ul style="list-style-type: none"> • Residência/retorno de viagem a região endêmica. • Exposição a fezes de roedores. • Complicações hemorrágicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é positiva para o RNA dos vírus Junin, Guanarito, Machupo, Chapare ou Sabia. • A sorologia é positiva para IgM ou IgG antívirus Junin, Guanarito ou Machupo. Geralmente solicitada apenas quando a RT-PCR não está disponível.
Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas respiratórios proeminentes (por exemplo, tosse, hemoptise, dispneia, dor torácica). • O exame respiratório pode revelar uma crepitação grossa ou condensação focal. A hipóxia é comum. Pode apresentar sinais de derrame pleural (por exemplo, macicez à percussão, redução do murmúrio vesicular na área afetada). 	<ul style="list-style-type: none"> • Em geral, apresenta neutrofilia. A proteína C-reativa pode estar acentuadamente elevada. • As radiografias torácicas podem demonstrar infiltrados ou condensação com ou sem derrame. • A cultura da expectoração pode revelar o organismo causador. • Mais raramente, as hemoculturas podem ser positivas para o <i>Streptococcus pneumoniae</i>. • Testes de antígeno urinário estão disponíveis para alguns organismos.
Gripe (influenza)	<ul style="list-style-type: none"> • É importante se considerar a situação epidemiológica presente (por exemplo, pandemias, epidemias, meses de inverno). Pode fornecer história de contatos doentes. Período de incubação curto (1 a 2 dias) com início abrupto. Sintomas leves no trato respiratório superior são comuns (por exemplo, tosse não produtiva, faringite, coriza). • Sibilância ou roncos podem ser audíveis na ausculta. 	<ul style="list-style-type: none"> • A cultura viral de swabs nasofaríngeos está deixando de ser uma prática. A reação em cadeia da polimerase, que muitas vezes inclui outros vírus respiratórios, é muito usada e fornece um diagnóstico rápido e sensível. • O diagnóstico sorológico visa demonstrar uma mudança no título entre as amostras agudas e convalescentes e não é útil no período agudo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre entérica (infecção tifoide)	<ul style="list-style-type: none"> Mais comum no subcontinente indiano. Período de incubação de 1 a 3 semanas. Início gradual de febre sustentada. Calafrios incomuns. Dor abdominal e cefaleia comuns. Bradicardia relativa incerta. Pode haver exantema maculopapular eritematoso esbranquiçado (manchas rosadas). 	<ul style="list-style-type: none"> Isolamento da <i>Salmonella typhi</i> ou <i>Salmonella paratyphi</i> na hemocultura, coprocultura ou cultura de urina. Ocasionalmente, a cultura da medula óssea é necessária. O teste de Widal é amplamente usado, mas tem baixa sensibilidade e especificidade.
Infecção piogênica	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais focais dependem do local afetado. Pode também apresentar sintomas sistêmicos proeminentes se houver infecção estreptocócica do Grupo A ou pielonefrite. 	<ul style="list-style-type: none"> Neutrofilia e proteína C-reativa evidentemente elevada. As investigações dependem do local afetado.
Leptospirose	<ul style="list-style-type: none"> A congestão conjuntival pode ser útil se estiver presente. Pode apresentar sintomas e sinais de meningite (por exemplo, cefaleia, rigidez de nuca, fotofobia). A doença de Weil é uma síndrome de hepatoesplenomegalia com icterícia, diátese hemorrágica e insuficiência renal. 	<ul style="list-style-type: none"> Deteção de resposta imunoglobulina M (IgM) específica no final da primeira semana da doença. A reação em cadeia da polimerase também pode ser útil. O isolamento de leptospiros no sangue ou líquido cefalorraquidiano requer meios especiais e não é feito rotineiramente.
Mononucleose infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome clínica geralmente causada pelo vírus Epstein-Barr. Caracterizada por febre, faringite e linfadenopatia em crianças mais velhas e adultos jovens. 	<ul style="list-style-type: none"> Linfocitose periférica observada em 70% dos casos.[72] Os linfócitos parecem atípicos no esfregaço. Anticorpos heterófilos positivos em 90% em determinado momento, mas podem ocorrer falsos-positivos. A sorologia para anticorpos específicos está amplamente disponível e é extremamente sensível e específica.
Soroconversão do vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> História de contato sexual sem proteção ou infecção sexualmente adquirida. Linfadenopatia e rash eritematoso disseminado. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste de HIV positivo (pode ser negativo no período de janela). Leucopenia comum.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Abscesso hepático amebiano	<ul style="list-style-type: none"> História prévia de disenteria em menos de 50% dos pacientes. Mais comum em homens jovens. Dor no quadrante superior direito, possivelmente irradiada para o ombro direito. Presenças de hepatomegalia com sensibilidade à palpação e derrame pleural. 	<ul style="list-style-type: none"> Neutrofilia e fosfatase alcalina elevada. Sorologia útil. A microscopia das fezes pode revelar cistos de Entamoeba. O material aspirado contém trofozoítos, e a reação em cadeia da polimerase é sensível. A ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) abdominal demonstrará um abscesso. A radiografia torácica pode revelar um derrame pleural.
Tripanossomíase africana (doença do sono)	<ul style="list-style-type: none"> História de picada da mosca tsé-tsé. Deteção de um cancro no local da picada e linfonodos aumentados. Pode haver rash eritematoso. 	<ul style="list-style-type: none"> O microscópio indica a presença de tripomastigotas no sangue periférico, aspirados de linfonodo ou líquido cefalorraquidiano.
Infecção por rickettsias	<ul style="list-style-type: none"> Pode existir uma história de picada de carrapato ou participação em safári. A cefaleia é proeminente. Pode haver escara ou rash. 	<ul style="list-style-type: none"> Possível leucopenia e/ou testes da função hepática anormais. Sorologia positiva, mas os resultados não estão disponíveis em tempo real.
Doença do legionário	<ul style="list-style-type: none"> Adquirida pela inalação de bactérias aerossolizadas ou, raramente, por microaspiração de água potável contaminada. A manifestação inclui sintomas respiratórios, como tosse (pode não ser produtiva) e dispneia, febre, calafrios e dor torácica. Os outros sintomas incluem cefaleia, náuseas, vômitos, dor abdominal ou diarreia. 	<ul style="list-style-type: none"> A coloração de Gram da expectoração pode revelar bastonetes Gram-negativos de espécies de Legionella. As culturas de secreções do trato respiratório inferior, líquido pleural, pulmão, sangue ou tecido ou fluidos extrapulmonares revelam um crescimento positivo das espécies de Legionella. A radiografia torácica revela um infiltrado lobar.
Tuberculose pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Viagem recente para área endêmica, exposição a uma pessoa infectada com tuberculose. 	<ul style="list-style-type: none"> Culturas de expectoração com coloração positiva para bacilos álcool-ácido resistentes. Pode-se observar uma cavidade na radiografia torácica.

Critérios de diagnóstico

Doença não complicada

Presente com sintomas de malária e um teste parasitológico positivo (isto é, microscopia óptica ou teste diagnóstico rápido), mas sem características de malária grave (critérios para doença grave abaixo).^[57]

Doença grave

Os pacientes serão classificados como tendo malária grave se atenderem a um ou mais destes critérios:^[57]

Características clínicas

- Consciência prejudicada (isto é, escala de coma de Glasgow <11 em adultos ou escala de coma de Blantyre <3 em crianças)
- Prostração (isto é, fraqueza generalizada a ponto de o paciente não conseguir andar ou se sentar sem auxílio)
- Várias convulsões (mais de 2 episódios em 24 horas)
- Respiração profunda, dificuldade respiratória (respiração acidótica)
- Colapso circulatório ou choque - pressão arterial sistólica <80 mmHg em adultos e <70 mmHg em crianças (choque descompensado); enchimento capilar ≥ 3 segundos ou gradiente de temperatura na perna (membro médio a proximal) sem hipotensão (choque compensado)
- Sinais clínicos de icterícia
- Sangramento significativo (por exemplo, sangramento recorrente ou prolongado de gengivas, nariz ou locais de venopunção; hematêmese; melena)
- Edema pulmonar (achado radiológico ou saturação de oxigênio <92% em ar ambiente com uma frequência respiratória >30 respirações/minuto frequente com retração torácica e crepitações na ausculta)

Achados laboratoriais

- Hipoglicemia (glicose sanguínea <40 mg/dL [2.2 mmol/L])
- Acidose metabólica (bicarbonato plasmático <15 mEq/L [<15 mmol/L])
- Anemia malárica grave (crianças <12 anos de idade: hemoglobina [Hb] ≤ 5 g/dL ou hematócrito de $\leq 15\%$; adultos: Hb <7 g/dL ou hematócrito de <20%) com contagem parasitária >10,000/microlitro
- Bilirrubina sérica >3 mg/dL [>50 micromoles/L] com contagem parasitária >100,000/microlitro
- Hiperparasitemia (>10%)
- Comprometimento renal (creatinina sérica >3 mg/dL [265 micromoles/L]).

Abordagem passo a passo do tratamento

A malária deve sempre ser tratada junto com um especialista em doenças infecciosas. As diretrizes locais geralmente apresentam os detalhes de contato para o aconselhamento. A maioria das diretrizes é semelhante, mas elas podem variar em certo grau com base no licenciamento ou na disponibilidade dos medicamentos. A seção a seguir baseia-se nas diretrizes do CDC (Centros de Controle e Prevenção de Doenças) dos EUA e da Organização Mundial da Saúde (OMS).^{[57] [73]}

[\[WHO: guidelines for the treatment of malaria - third edition\]](#)

[\[CDC: malaria\]](#)

Visão geral do manejo

O tratamento dependerá das espécies infecciosas, da aparência do esfregaço (porcentagem de parasitemia, presença de pré-esquizontes ou esquizontes) e do estado clínico do paciente. Deve-se considerar a provável suscetibilidade do parasita ao tratamento administrado, com base na epidemiologia relacionada à área geográfica na qual a infecção foi adquirida. O tratamento específico para a malária não deve ser administrado até que a infecção tenha sido confirmada, salvo em circunstâncias especiais. Consequentemente, o objetivo da terapia é erradicar a infecção, reduzir o risco de complicações reduzindo a carga de parasitas o mais rápido possível e evitar a seleção de resistência usando vários agentes.

Derivados de artemisinina, como artesunato e arteméter, são extratos da planta qinghao (*Artemisia annua*). Eles têm um efeito terapêutico de início rápido, eliminando os parasitas do sangue, e atualmente são os medicamentos antimaláricos mais eficazes de que se tem conhecimento. Para evitar a recrudescência tardia e o surgimento de resistência, eles devem ser usados juntamente com outro medicamento;^[74] a monoterapia oral não é recomendada.^[75] As terapias combinadas à base de artemisinina (TCAs) também reduzem a presença de gametócitos, diminuindo assim o risco de transmissão, um fator importante nas regiões endêmicas.^[76] Evidências sugerem que elas são seguras e efetivas para malária não complicada em áreas endêmicas e em viajantes não imunes.^{[77] [78]} Também há fortes evidências que dão suporte ao uso de artesunato intravenoso em vez de quinina intravenosa no caso de malária grave.^[57] Entretanto, em muitos países, esses medicamentos não estão disponíveis ou ainda não foram licenciados (por exemplo, nos EUA, o artesunato intravenoso está disponível apenas na linha direta de malária do CDC). [\[CDC: malaria - artesunate\]](#) Há relatos de hemólise grave, muitas vezes tardia, em pessoas que retornaram de viagem tratadas com artemisininas.^{[79] [80] [81]} Com base nesses achados, os centros europeus sugerem que se monitore os níveis de hemoglobina por 4 semanas em pacientes tratados com artesunato intravenoso.^[82]

A malária por *Plasmodium falciparum* é potencialmente fatal se não for tratada imediatamente, já que podem se desenvolver complicações com risco de vida em pacientes que inicialmente pareciam bem, e mesmo uma pequena demora aumenta a morbidade e a mortalidade.^[31] Esse é o caso especialmente em alguns grupos de risco, incluindo viajantes não imunes, gestantes, crianças e idosos.^{[11] [32] [33]} A maioria das autoridades recomenda que os viajantes com malária por *P. falciparum* sejam hospitalizados para tratamento. Vários estudos observacionais realizados em centros de interesse especial sugerem que a malária *falciparum* pode ser tratada de forma ambulatorial, embora os critérios específicos para o tratamento ambulatorial seguro em um ambiente não especializado não estejam claros.^{[83] [84] [85]} ^[86] Quando há planejamento para um tratamento ambulatorial, sugere-se uma análise diária com microscopia de lâmina.^[82]

Os pacientes com malária não complicada podem ser tratados de maneira efetiva com terapia antimalárica oral, mas recomenda-se a terapia parenteral quando há sinais de malária grave ou quando o paciente não tolera a terapia oral. Os cuidados de suporte são um aspecto importante da terapia e, muitas vezes, é necessário um período em uma unidade de terapia intensiva nos casos de malária grave.

A malária não falciparum, causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium knowlesi*, raramente apresenta risco de vida e, geralmente, pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades. Na infecção por *P. vivax* ou *P. ovale*, devem-se verificar os níveis de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), já que uma terapia de primaquina será necessária para erradicar as formas hipnozoítas, e pode ocorrer hemólise nos pacientes com deficiência de G6PD.

Se a espécie não for identificada, o paciente deverá ser tratado como para infecção por *P. falciparum*.^[73]

Abordagem geral ao manejo de malária grave

A malária grave é quase sempre causada pela infecção por *falciparum*. Os pacientes serão classificados como tendo malária grave se atenderem a um ou mais dos seguintes critérios.^[57]

Características clínicas

- Consciência prejudicada (isto é, escala de coma de Glasgow <11 em adultos ou escala de coma de Blantyre <3 em crianças)
- Prostração (isto é, fraqueza generalizada a ponto de o paciente não conseguir andar ou se sentar sem auxílio)
- Várias convulsões (mais de 2 episódios em 24 horas)
- Respiração profunda, dificuldade respiratória (respiração acidótica)
- Colapso circulatório ou choque - pressão arterial sistólica <80 mmHg em adultos e <70 mmHg em crianças (choque descompensado); enchimento capilar ≥3 segundos ou gradiente de temperatura na perna (membro médio a proximal) sem hipotensão (choque compensado)
- Sinais clínicos de icterícia
- Sangramento significativo (por exemplo, sangramento recorrente ou prolongado de gengivas, nariz ou locais de venopunção; hematêmese; melena)
- Edema pulmonar (achado radiológico ou saturação de oxigênio <92% em ar ambiente com uma frequência respiratória >30 respirações/minuto frequente com retração torácica e crepitações na ausculta)

Achados laboratoriais

- Hipoglicemia (glicose sanguínea <40 mg/dL [<2.2 mmol/L])
- Acidose metabólica (bicarbonato plasmático <15 mEq/L [<15 mmol/L])
- Anemia malárica grave (crianças <12 anos de idade: hemoglobina [Hb] ≤5 g/dL ou hematócrito de ≤15%; adultos: Hb <7 g/dL ou hematócrito de <20%) com contagem parasitária >10,000/microlitro
- Bilirrubina sérica >3 mg/dL [>50 micromoles/L] com contagem parasitária >100,000/microlitro
- Hiperparasitemia (>10%)
- Comprometimento renal (creatinina sérica >3 mg/dL [265 micromoles/L]).

Em pacientes não imunes (como os viajantes) e pessoas em ambientes de baixa transmissão, parasitemia >2% está associada a aumento do risco de doença grave.^[57]

Os pacientes com a doença grave devem ser tratados agressivamente com terapia antimalárica parenteral e transferidos para a unidade de terapia intensiva para monitoramento e suporte

intensivos.[30] A terapia parenteral evita a baixa absorção e reduz a carga parasitária da forma mais rápida possível. A exsanguineotransfusão para uma parasitemia muito alta é controversa e não é amplamente recomendada. Atrasos na terapia antimalárica podem aumentar a morbidade e a mortalidade.[31] Regimes específicos são detalhados abaixo.

A terapia de suporte é vital e tem por objetivo corrigir as complicações mencionadas. Isso inclui um manejo hídrico cuidadoso, muitas vezes com suporte renal, proteção das vias aéreas, controle de convulsões e transfusão de hemoderivados. A hipoglicemia pode piorar por hiperinsulinemia induzida pela quinina, por isso deve ser monitorada rigorosamente.

Infecção por *P. falciparum* não complicada: não gestante

A resistência à cloroquina é disseminada na maioria das regiões do mundo. Por isso, recomenda-se um destes esquemas orais respaldados pelo CDC ou pela OMS:[57] [73]

- terapia combinada à base de artemisinina (TCA) por 3 dias; a disponibilidade varia, mas os seguintes esquemas são recomendados:
 - arteméter/lumefantrina
 - di-hidroartemisinina (conhecida também como artemimol) associada a piperquina
 - artesunato associado a mefloquina
 - artesunato associado a amodiaquina
 - artesunato associado a sulfadoxina/pirimetamina
- quinina (por 3 a 7 dias, dependendo da localização) associada a 1 dos seguintes: doxiciclina ou tetraciclina ou clindamicina (por 7 dias)
- atovaquona/proguanil (por 3 dias)
- mefloquina (2 doses no total).

Todos os esquemas, com exceção daqueles à base de mefloquina, são igualmente recomendados. Os esquemas à base de mefloquina só deverão ser usados se outras opções não estiverem disponíveis em função de uma taxa maior de efeitos adversos e preocupações sobre complicações neuropsiquiátricas permanentes ou de maior duração.[87]

Embora a OMS recomende igualmente as opções de terapia combinada à base de artemisinina (TCA) acima, há evidências de estudos na África de que a di-hidroartemisinina associada a piperquina reduz as taxas globais de falha de tratamento em comparação com arteméter/lumefantrina, apesar de as taxas serem geralmente baixas (isto é, <5%).[88] Além disso, uma análise retrospectiva comparativa realizada na Suécia revelou uma alta taxa de falhas de tratamento tardio sintomático com arteméter/lumefantrina em adultos não imunes, especialmente homens. Descobriu-se que a eficácia desse medicamento é de 94.7%, em comparação com 99.5% para outros esquemas orais neste estudo.[89] Resistência a di-hidroartemisinina associada a piperquina foi relatada no Camboja.[90] O prolongamento do intervalo QTc e a taquicardia são efeitos adversos frequentes associados ao uso de combinações que contêm piperquina, e esses medicamentos são contraindicados em pacientes com história (ou história familiar) de distúrbios cardiovasculares. No entanto, uma revisão sistemática constatou serem muito raros casos de morte súbita inexplicável causada por taquiarritmia relacionada a repolarização após o tratamento com um ciclo padrão de 3 dias de di-hidroartemisinina associada a piperquina, e o risco não é maior que a taxa inicial de morte súbita cardíaca na população geral com idade <35 anos. Apesar disso, é aconselhável aplicar as precauções habituais de monitoramento.[91]

Não há relatos clínicos significativos de resistência à cloroquina em infecções adquiridas em partes da América Central (oeste do Canal do Panamá), Haiti e República Dominicana e em algumas partes do Oriente Médio. As infecções adquiridas nessas regiões podem ser consideradas sensíveis à cloroquina e tratadas com cloroquina (preferível) ou hidroxicloroquina (por 3 doses no total). Essa abordagem não é aprovada no Reino Unido, onde a cloroquina não é recomendada para o tratamento do *P. falciparum*.

Em áreas de baixa transmissão, a OMS recomenda administrar uma dose única de primaquina com TCA para reduzir a transmissão, com exceção de gestantes, bebês <6 meses de idade e lactantes aleitando bebês <6 meses. Testagem para deficiência de G6PD não é necessária nesses pacientes.[57] Esse esquema foi pensado para reduzir rapidamente a infectividade e o número de gametócitos disponíveis aos mosquitos, e no nível populacional é um componente útil dos programas de pré-eliminação ou eliminação. Um estudo revelou que uma dose única de primaquina, quando usada como gametocitocídico, teve pouca probabilidade de causar uma toxicidade grave, mesmo em pacientes com deficiência de G6PD.[92] Uma revisão Cochrane revelou que uma baixa dose única de primaquina (adicionada à TCA) é tão eficaz quanto doses mais altas e reduz a infecciosidade das pessoas aos mosquitos nos dias 3-4 e 8. Não houve evidências de aumento da hemólise nessa dose; porém, deve-se observar que pouquíssimos pacientes com deficiência de G6PD foram incluídos nos ensaios clínicos. Não está claro se isso reduziria a transmissão da malária nas comunidades.[93]

Infecção por *P. falciparum* complicada: não gestante

A malária grave é uma emergência médica. Deve-se considerar a internação em uma unidade de terapia intensiva. Os pacientes com hiperparasitemia, icterícia, anemia e comprometimento renal não requerem necessariamente um tratamento intensivo, porém essas características geralmente estão associadas a outras complicações. Alguns pacientes podem ser tratados em uma unidade de tratamento intensivo ou em uma ala especializada. A decisão de internar na unidade de terapia intensiva deve ser discutida com um especialista em doenças infecciosas.

Esquemas terapêuticos recomendados para a infecção grave por *falciparum*

- Deve-se administrar o artesunato parenteral até que o paciente seja capaz de receber um tratamento oral (mas, pelo menos, por 24 horas) e a parasitemia tenha caído para <1% (geralmente sugerem-se 3 doses, no mínimo), seguido por 1 dos seguintes esquemas orais: um ciclo completo de TCA disponível localmente; atovaquona/proguanil; doxiciclina ou clindamicina, com ou sem quinina; ou mefloquina.[57] [73]
- Nos EUA, o artesunato está disponível somente pela linha direta para malária do CDC. Se a obtenção do medicamento atrasar o início do tratamento em mais de 6 horas, nesse intervalo deve-se iniciar quinidina ou quinina (se disponível) por via intravenosa.[73] [CDC: [malária - artesunate](#)]

Esquemas alternativos se o esquema preferível não estiver disponível

- O CDC recomenda quinina por via intravenosa (se disponível) ou quinidina associada a 1 dos seguintes: doxiciclina ou clindamicina por via intravenosa. A quinina é a opção preferível por ser considerada menos tóxica que a quinidina.[57] Deve-se manter a quinidina ou a quinina por via intravenosa até que a parasitemia seja <1% e o paciente possa tolerar a terapia oral. A terapia do paciente pode ser mudada para a quinina por via oral. A terapia do paciente também pode ser mudada para doxiciclina ou clindamicina por via oral assim que ele passar a tolerar a terapia oral.[73]

- A OMS recomenda arteméter por via intramuscular em preferência à quinina se o artesunato parenteral não estiver disponível.[57] Em áreas onde o artesunato parenteral não está disponível, uma dose única de artesunato retal pode ser administrada em crianças <6 anos de idade para tratamento pré-encaminhamento.[94]

Os pacientes tratados com quinidina ou quinina parenteral devem receber uma dose de ataque, salvo se já tiverem recebido quinidina, quinina ou mefloquina nas últimas 12 horas. Além disso, eles devem ser monitorados quanto a hipoglicemia, hipotensão e alterações no eletrocardiograma (alargamento do complexo QRS e prolongamento do intervalo QTc).

Em áreas de baixa transmissão, a OMS recomenda administrar uma dose única de primaquina com TCA para reduzir a transmissão, com exceção de gestantes, bebês <6 meses de idade e lactantes aleitando bebês <6 meses.[57] Uma revisão Cochrane revelou que uma baixa dose única de primaquina (adicionada à TCA) é tão eficaz quanto doses mais altas e reduz a infecciosidade das pessoas aos mosquitos nos dias 3-4 e 8. Não houve evidências de aumento da hemólise nessa dose; porém, deve-se observar que pouquíssimos pacientes com deficiência de G6PD foram incluídos nos ensaios clínicos. Não está claro se isso reduziria a transmissão da malária nas comunidades.[93]

Infecção por plasmódio não falciparum: não gestante

A maioria das infecções não falciparum não é complicada. A infecção por *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. knowlesi* deve ser tratada com cloroquina oral (preferível) ou hidroxicloroquina oral por 3 doses no total. O *P. knowlesi*, que é encontrado em partes do sudeste asiático, se reproduz a cada 24 horas; por isso, é essencial um diagnóstico rápido e o tratamento imediato da infecção.[95]

Falha de tratamento (ou profilática) com a cloroquina para malária por *P. vivax* foi observada em pelo menos 24 países, particularmente na Indonésia e em Papua Nova-Guiné.[96] Os pacientes que não responderem ao tratamento padrão com cloroquina deverão usar um dos seguintes esquemas orais alternativos:[57] [73]

- TCA (com exceção de artesunato associado à sulfadoxina/pirimetamina)
- quinina associada a 1 dos seguintes: doxiciclina ou tetraciclina (por 7 dias)
- atovaquona/proguanil (por 3 dias).

Esquemas de tratamento para *P. vivax* e *P. ovale* devem ser seguidos por primaquina oral por 14 dias para eliminar as formas latentes de hipnozoítas no fígado. A atividade hipnozoitocida da primaquina é predominantemente uma função da dose total administrada. A OMS reconhece que uma dose maior é necessária no Sudeste Asiático, onde há maior taxa de recidiva que em outras áreas, e isso também se reflete nas recomendações do CDC.[97] Regimes inferiores a 14 dias têm sido associados a uma taxa elevada de recaídas.[98] A dosagem de uma vez por semana pode ser tão eficaz quanto um ciclo de tratamento de 14 dias, além de ser mais bem tolerada; entretanto, não há evidências suficientes para recomendar esse esquema.

A primaquina pode causar anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD; por isso, se possível, os pacientes devem ser examinados antes de se iniciar a terapia. Existem mais de 180 diferentes variantes genéticas de G6PD comumente encontradas nas áreas tropicais, com frequências genéticas variando entre 3% e 30%.[92] A extensão da hemólise depende do grau de deficiência de G6PD, bem como da dose e duração da exposição. Duas das variantes mais prevalentes de G6PD são a variante mediterrânea (encontrada na Europa, no oeste e no centro da Ásia e no norte da Índia), associada com as deficiências mais profundas, e a variante africana A (encontrada na África

Subsaariana e em afro-americanos), associada a deficiências mais leves.[92] Esquemas de cura radical (dosagem semanal) foram usados nas pessoas com malária por *P. vivax* e variantes leves de G6PD. Como a hemólise é autolimitada, a reticulocitose após cada dose compensa a hemólise e a população de eritrócitos progressivamente mais jovem torna-se cada vez mais resistente aos efeitos hemolíticos do medicamento. A OMS recomenda as seguintes opções:[99]

- Pacientes com deficiência de G6PD confirmada: considere uma dose maior uma vez por semana por 8 semanas com monitoramento da dose para hemólise.
- Pacientes com status de G6PD desconhecido e teste não disponível: avalie os riscos e os benefícios da adição da primaquina antes da prescrição.

A primaquina não deve ser usada na gravidez caso ocorra deficiência de G6PD não detectada no feto, o que pode resultar em hemólise.[100]

Visão geral do manejo na gestação

O tratamento da malária na gestação deve ser manejado junto com um especialista em doenças infecciosas.

A malária na gestação está associada a morbidade e mortalidade da mãe e do bebê mais elevadas. As gestantes têm maior risco de malária grave, anemia e óbito. Os eritrócitos infectados ficam bloqueados na placenta, abalando a troca nutricional entre a mãe e o feto. Os efeitos adversos sobre o desfecho fetal incluem aumento do risco de aborto, natimortos e baixo peso ao nascer.[61] [101] [102] Gestantes com desnutrição (definida como perímetro braquial baixo ou índice de massa corporal baixo) e infecção de malária parecem apresentar maior risco de ter um bebê com baixo peso ao nascer em comparação com mulheres bem nutridas e não infectadas; no entanto, não se constatou nenhuma relação sinérgica entre a malária e a desnutrição, o que sugere que estes dois fatores agem de forma independente ao influenciar o crescimento fetal.[103]

Não existem informações suficientes sobre segurança, eficácia e farmacocinética da maioria dos agentes antimaláricos na gestação, particularmente sobre o uso no primeiro trimestre. Algumas drogas consideradas seguras para uso na gravidez incluem TCA, quinina (ou quinidina), clindamicina, cloroquina e hidroxicloroquina.[57] A primaquina deve ser evitada devido ao risco de hemólise como resultado da deficiência de G6PD não detectada no feto.[104] Atovaquona-proguanil não são recomendados para uso devido à falta de dados quanto à segurança na gestação. As tetraciclina também não são recomendadas na gestação. A mefloquina pode ser usada no segundo e terceiro trimestres.[57]

A escolha do esquema depende do trimestre da gestação, do organismo causador e de a infecção ser complicada ou não complicada.

Infecção por *P. falciparum* não complicada: gestante

Primeiro trimestre:

- A quinina associada à clindamicina é uma opção de primeira linha recomendada pela OMS e o CDC.[57] [105] Dados observacionais sobre exposição a quinina no primeiro trimestre de gravidez sugerem um aumento de mais de duas vezes no número de fetos natimortos, abortos espontâneos e partos pré-termo em comparação com o arteméter/lumefantrina. Esses dados provavelmente suscitarão uma revisão do papel da quinina como droga de primeira linha ao início da gestação no futuro.
- O CDC recomenda também a mefloquina no primeiro trimestre.[105]

- A TCA pode ser considerada uma alternativa se as opções de primeira linha não estiverem disponíveis ou se o tratamento falhar. Na ausência de dados adequados de segurança sobre os derivados de artemisinina no primeiro trimestre, os desenvolvedores da diretriz não podem fazer recomendações quanto ao uso. No entanto, as avaliações de segurança de dados prospectivos publicados em mais de 700 mulheres expostas à TCA no primeiro trimestre da gestação não indicaram efeitos adversos dos derivados da artemisinina sobre a gestação ou saúde do feto ou do neonato.[57] O CDC recomenda especificamente o arteméter/lumefantrina.[106]

Segundo e terceiro trimestres:

- Evidências atuais sugerem que a TCA deve ser usada para tratar malária não complicada por *falciparum* no segundo e terceiro trimestres da gestação.[57] [107] O CDC recomenda especificamente o arteméter/lumefantrina.[106]
- Experiências com derivados de artemisinina no segundo e terceiro trimestres são cada vez mais tranquilizadoras, sem efeitos adversos relatados em mães nem em bebês.[108] [109] [110] [111] Mais particularmente, a di-hidroartemisinina associada à piperquina e o arteméter/lumefantrina têm melhores perfis de segurança e de efeitos colaterais em comparação com outras TCAs. A di-hidroartemisinina associada à piperquina também foi usada em cenários de ensaio como tratamento preventivo intermitente em gestantes, de acordo com a política da OMS para ambientes de alta transmissão, com excelentes perfis de eficácia e segurança.
- A dosagem mais efetiva das combinações de TCA na gestação permanece incerta. Concentrações medicamentosas totais mais baixas de TCA são alcançadas em comparação com não gestantes, e eficácia mais baixa foi relatada em alguns contextos em comparação com o artesunato intravenoso.[101] O volume de distribuição aumentado e outras alterações fisiológicas que ocorrem na gestação alteram o metabolismo do medicamento, criando a necessidade de estudos farmacocinéticos prospectivos para melhorar o tratamento. Isso é particularmente importante em áreas com resistência à artemisinina emergente, nas quais intervalos subterapêuticos promoverão ainda mais a resistência e acarretarão falhas de tratamento.
- Quinina oral associada a clindamicina é uma alternativa recomendada quando não for possível administrar TCA. Os níveis glicêmicos devem ser monitorados regularmente em função da hipoglicemia recorrente associada à terapia com quinina.[57]
- A mefloquina é considerada segura para tratamento da malária durante o segundo e terceiro trimestres, podendo ser administrada com ou sem um derivado de artemisinina.[57] Os esquemas à base de mefloquina só deverão ser usados se outras opções não estiverem disponíveis em função de taxas maiores de efeitos adversos e preocupações sobre complicações neuropsiquiátricas permanentes ou de maior duração.[73] [87]

Infecção por *P falciparum* complicada: gestante

Malária grave deve, inicialmente, ser tratada agressivamente com terapia parenteral. O artesunato é o tratamento de primeira escolha para malária grave em todos os trimestres da gestação.[57] Um esquema de acompanhamento oral adequado poderá, então, ser usado.

Quinidina intravenosa (quinina intravenosa também pode ser usada no lugar da quinidina; no entanto, ela não está disponível nos EUA) associada a clindamicina intravenosa é uma alternativa. Deve-se manter a quinina por via intravenosa até que a parasitemia seja <1% e a paciente possa tolerar a terapia oral.[73] As pacientes devem receber uma dose de ataque, salvo se já tiverem recebido quinidina, quinina ou mefloquina nas últimas 12 horas.[73] Os níveis glicêmicos devem ser monitorados regularmente em função da hipoglicemia recorrente associada à terapia com quinina.

A OMS recomenda arteméter por via intramuscular (em preferência à quinina) se o artesunato parenteral não estiver disponível.[57]

Infecção por não falciparum: gestante

A maioria das infecções não falciparum não é complicada.

A cloroquina (ou hidroxicloroquina, como alternativa) é recomendada em todas as infecções suscetíveis a cloroquina em todos os trimestres.[57] [73] A TCA é o tratamento de primeira escolha após o primeiro trimestre para infecções suscetíveis à cloroquina ou resistentes à cloroquina.[57] Malária por P vivax resistente à cloroquina deve ser tratada com quinina no primeiro trimestre.[57] Outras opções para infecções resistentes à cloroquina incluem quinina associada a clindamicina, ou mefloquina.[73]

As pacientes com infecção por P vivax ou P ovale devem ser mantidas em profilaxia com cloroquina uma vez por semana após o parto.[57]

Malária por falciparum recorrente

A recorrência de malária por P falciparum pode decorrer de fracasso do tratamento ou reinfeção. O fracasso do tratamento pode decorrer de resistência ao medicamento ou exposição a tratamento inadequado (por exemplo, dose de vômito, dose abaixo do ideal, baixa adesão). O fracasso do tratamento deve ter confirmação parasitológica, com microscopia ou testes diagnósticos rápidos baseados em lactato desidrogenase, se possível. A recorrência de febre e parasitemia em até 28 dias após o tratamento costuma decorrer de fracasso do tratamento, e uma TCA alternativa conhecida por ser eficaz na região é recomendada. A recorrência após 28 dias pode ser decorrente de fracasso do tratamento ou nova infecção, e uma TCA de primeira linha é recomendada. No entanto, o reuso de mefloquina em até 60 dias após o primeiro tratamento é associado a um aumento do risco de eventos neuropsiquiátricos, e um esquema que não contém mefloquina deve ser usado.[57] A repetição de tratamento com a mesma TCA mostrou eficácia semelhante a uma TCA alternativa ou quinina associada a clindamicina em um ensaio clínico randomizado e controlado de fase III.[112]

Um especialista deve ser consultado para orientação sobre o tratamento desses pacientes.

Resistência a artemisinina

A resistência clínica à artemisinina é definida como um retardo na eliminação do parasita após o tratamento com uma TCA. Embora essa resistência parcial/relativa não cause necessariamente uma falha de tratamento (desde que o medicamento associado seja efetivo), ela pode levar ao desenvolvimento da resistência total ou eliminação lenta do parasita. A resistência está associada à superexpressão do gene do P falciparum tipo 1 resistente a múltiplos medicamentos (pfmdr1).[113] O PfKelch13 (K13), um marcador molecular para resistência a artemisinina, foi identificado, e os dados coletados sobre a distribuição geográfica desse marcador estão ajudando a melhorar a vigilância global da resistência a artemisinina. Apesar disso, a TCA ainda é considerada o tratamento mais eficaz de malária por falciparum não complicada.[114]

Uma cepa de P falciparum resistente a medicamentos foi reportada no Vietnã no fim de 2017.[115] Descobriu-se que a cepa é resistente a di-hidroartemisinina associada a piperaquina, tendo sido identificada pela primeira vez no Camboja em 2008. Desde então, disseminou-se pela região nordeste da Tailândia, pela região sul do Laos e, atualmente, pela região sul do Vietnã. Esta cepa é altamente responsiva ao artesunato associado a mefloquina.

[Antimalarial drug resistance in the Greater Mekong subregion: how concerned should we be?]

[WHO: malaria threats map]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
Plasmodium falciparum: doença não complicada, capacidade de tomar medicamentos por via oral inicialmente		
■ infecção originada em região sensível à cloroquina: não gestante	1a	cloroquina ou hidroxicloroquina
■ infecção originada em região com resistência à cloroquina: não gestante	1a	esquema antimalárico oral
	mais	primaquina (em áreas de baixa transmissão)
■ gestante	1a	esquema antimalárico oral
Plasmodium falciparum: doença grave ou incapacidade de tomar medicamentos por via oral inicialmente		
■ não gestante	1a	esquema antimalárico parenteral
	mais	alternar para o esquema antimalárico por via oral
	mais	primaquina (em áreas de baixa transmissão)
	mais	cuidados de suporte ± cuidados intensivos
■ gestante	1a	esquema antimalárico parenteral
	mais	alternar para o esquema antimalárico por via oral
	mais	cuidados de suporte + cuidados intensivos
Plasmodium ovale		

Agudo (resumo)			
■ não gestante	1a	cloroquina ou hidroxicloroquina associada à primaquina	
■ gestante	1a	cloroquina ou hidroxicloroquina ou terapia combinada à base de artemisinina (TCA)	
Plasmodium vivax			
■ infecção originada em região sensível à cloroquina: não gestante	1a	cloroquina ou hidroxicloroquina associada à primaquina	
■ infecção originada em região sensível à cloroquina: gestante	1a	cloroquina ou hidroxicloroquina ou terapia combinada à base de artemisinina (TCA)	
■ infecção originada em região com resistência à cloroquina: não gestante	1a	esquema antimalárico oral incluindo primaquina	
■ infecção originada em região com resistência à cloroquina: gestante	1a	quinina ± clindamicina, ou terapia combinada à base de artemisinina (TCA), ou mefloquina	
Plasmodium malariae ou Plasmodium knowlesi			
■ não gestante	1a	cloroquina ou hidroxicloroquina	
■ gestante	1a	cloroquina ou terapia combinada à base de artemisinina (TCA)	

Em curso (resumo)		
Plasmodium falciparum: infecção recorrente		
	1a	consultar especialista e repetição de tratamento

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

Plasmodium falciparum: doença não complicada, capacidade de tomar medicamentos por via oral inicialmente

- infecção originada em região sensível à cloroquina: não gestante

1a

cloroquina ou hidroxicloroquina

Opções primárias

» **fosfato de cloroquina**: crianças: 10 mg de base/kg por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 5 mg de base/kg após 6, 24 e 48 horas, dose total de 25 mg de base/kg; adultos: 600 mg de base por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg de base após 6, 24 e 48 horas

Opções secundárias

» **hidroxicloroquina**: crianças: 10 mg de base/kg por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 5 mg de base/kg após 6, 24 e 48 horas, dose total de 25 mg de base/kg; adultos: 620 mg de base por via oral em dose única, seguidos por 310 mg de base após 6, 24 e 48 horas

» Embora a resistência à cloroquina seja disseminada na maioria das regiões do mundo, não há relatos clinicamente significativos a respeito em infecções adquiridas em partes da América Central (oeste do Canal do Panamá), Haiti e República Dominicana e algumas partes do Oriente Médio.

» As infecções adquiridas nessas regiões podem ser consideradas sensíveis à cloroquina e tratadas com cloroquina (preferível) ou hidroxicloroquina (por 3 doses no total).[73]

» Esta abordagem não é aprovada no Reino Unido, onde a cloroquina não é recomendada para o tratamento do *Plasmodium falciparum*.

- infecção originada em região com resistência à cloroquina: não gestante

1a

esquema antimalárico oral

Opções primárias

» **arteméter/lumefantrina**: crianças e adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e

Agudo

depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses; crianças de 5-15 kg: 1 comprimido por dose; crianças de 15-24 kg: 2 comprimidos por dose; crianças de 25-34 kg: 3 comprimidos por dose; crianças ≥ 35 kg e adultos: 4 comprimidos por dose

OU

» **di-hidroartemisinina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piperaquina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **artesanato**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **mefloquina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **atovaquona/proguanil**: crianças 5-8 kg: (comprimido de 62.5/25 mg) 2 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 9-10 kg: (comprimido de 62.5/25 mg) 3 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 11-20 kg: (comprimido de 250/100 mg) 1 comprimido por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 21-30 kg: (comprimido de 250/100 mg) 2 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 31-40 kg: (comprimido de 250/100 mg) 3 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças >40 kg e adultos: (comprimido de 250/100 mg) 4 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias

OU

» **sulfato de quinina**: crianças: 8.3 mg de base/kg por via oral a cada 8 horas por 3 ou 7 dias, dependendo do local; adultos: 542 mg de base por via oral a cada 8 horas por 3 ou 7 dias, dependendo do local

--E--

Agudo

» **doxiciclina**: crianças ≥ 8 anos de idade: 2.2 mg/kg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias; adultos: 100 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias

-ou-

» **tetraciclina**: crianças ≥ 8 anos de idade: 25 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas por 7 dias; adultos: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7 dias

-ou-

» **clindamicina**: crianças e adultos: 20 mg de base/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas por 7 dias

Opções secundárias

» **mefloquina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A resistência à cloroquina é disseminada na maioria das regiões do mundo (exceto no oeste do Canal do Panamá na América Central, Haiti e República Dominicana e algumas partes do Oriente Médio).

» A Organização Mundial da Saúde recomenda terapia combinada à base de artemisinina, inclusive arteméter/lumefantrina, di-hidroartemisinina associada a piperaquina e artesunato associado a mefloquina, como terapia de primeira linha por 3 dias.[57] Evidências sugerem que ela é segura e efetiva para malária não complicada em áreas endêmicas e em viajantes não imunes.[77] [78] Entretanto, em muitos países, esses medicamentos não são licenciados ou não estão disponíveis.

» Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA recomendam arteméter/lumefantrina ou atovaquona/proguanil por 3 dias. Como alternativa, quinina associada a doxiciclina ou tetraciclina ou clindamicina também podem ser usadas. A doxiciclina ou tetraciclina são preferíveis à clindamicina devido à disponibilidade de mais dados. No entanto, o uso de doxiciclina ou tetraciclina deve ser evitado em crianças com menos de 8 anos de idade. A mefloquina é uma outra alternativa.[73]

» Os esquemas à base de mefloquina só deverão ser usados se outras opções não estiverem disponíveis em função de taxas maiores de efeitos adversos e preocupações sobre complicações neuropsiquiátricas permanentes ou de maior duração.[73] [87]

Agudo

mais

» Para infecções adquiridas no sudeste asiático, o tratamento com quinina deve continuar por 7 dias. Para infecções adquiridas em outras regiões, o tratamento com quinina deve continuar por 3 dias.[73]

primaquina (em áreas de baixa transmissão)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **primaquina**: crianças e adultos: 0.25 mg de base/kg por via oral em dose única

» Em áreas de baixa transmissão, a Organização Mundial da Saúde recomenda administrar uma dose única de primaquina (com terapia combinada base de artemisinina [TCA]) para reduzir a transmissão, com exceção de gestantes, bebês <6 meses de idade e lactantes aleitando bebês <6 meses.[57]

» Não é obrigatória a realização do teste de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) nesses pacientes.[57] Um estudo revelou que uma dose única de primaquina, quando usada como gametocitocídico, tinha pouca probabilidade de causar uma toxicidade grave, mesmo em pacientes com deficiência de G6PD.[92] Uma revisão Cochrane revelou que uma baixa dose única de primaquina (adicionada à TCA) é tão eficaz quanto doses mais altas e reduz a infecciosidade das pessoas aos mosquitos nos dias 3-4 e 8. Não houve evidências de aumento da hemólise nessa dose; porém, deve-se observar que pouquíssimos pacientes com deficiência de G6PD foram incluídos nos ensaios clínicos. Não está claro se isso reduziria a transmissão da malária nas comunidades.[93]

■ **gestante**

1a

esquema antimalárico oral

Opções primárias

» **sulfato de quinina**: adultos: 542 mg de base por via oral a cada 8 horas por 7 dias

-e-

» **clindamicina**: adultos: 20 mg de base/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas por 7 dias

OU

» **arteméter/lumefantrina**: adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e

Agudo

depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses (1 dose = 4 comprimidos para adultos)

OU

» **di-hidroartemisinina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piperaquina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **mefloquina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **mefloquina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **arteméter/lumefantrina**: adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses (1 dose = 4 comprimidos para adultos)

» O tratamento da malária na gestação deve ser manejado junto com um especialista em doenças infecciosas.

» Primeiro trimestre: a quinina associada à clindamicina é uma opção de primeira linha recomendada pela Organização Mundial da Saúde e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA.^{[57] [105]} O CDC recomenda também a mefloquina no primeiro trimestre.^[105] A terapia combinada à base de artemisinina (TCA) pode ser levada em consideração se as opções de primeira linha não estiverem disponíveis ou se o tratamento falhar.^[57] O CDC recomenda especificamente o arteméter/lumefantrina.^[106]

» Segundo e terceiro trimestres: as atuais evidências sugerem que deve-se usar TCA.^[57] O CDC recomenda especificamente o arteméter/lumefantrina.^[106] Quinina associado a clindamicina é uma alternativa recomendada quando não for possível administrar TCA.^[57] A mefloquina é considerada segura para

Agudo

tratamento da malária durante o segundo e terceiro trimestres, podendo ser administrada com ou sem um derivado de artemisinina.[57] [73] Os esquemas à base de mefloquina só deverão ser usados se outras opções não estiverem disponíveis em função de taxas maiores de efeitos adversos e preocupações sobre complicações neuropsiquiátricas permanentes ou de maior duração.[73] [87]

» Os níveis glicêmicos devem ser monitorados regularmente em função da hipoglicemia recorrente associada à terapia com quinina.

Plasmodium falciparum: doença grave ou incapacidade de tomar medicamentos por via oral inicialmente

■ não gestante

1a **esquema antimalárico parenteral**

Opções primárias

» **artesanato**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intravenosa; alternar para o esquema oral adequado assim que o paciente puder tolerar a terapia oral e a parasitemia for <1%

OU

» **sulfato de quinina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; 20 mg de sal/kg por via intravenosa ao longo de 4 horas como dose de ataque, seguidos por 10 mg de sal/kg a cada 8 horas; alternar para quinina por via oral assim que o paciente puder tolerar e a parasitemia for <1%

-ou-

» **gluconato de quinidina**: crianças e adultos: 6.25 mg de base/kg por via intravenosa ao longo de 1-2 horas como dose de ataque, seguidos por 0.0125 mg de base/kg/min em infusão contínua por pelo menos 24 horas; alternar para quinina por via oral assim que o paciente puder tolerar e a parasitemia for <1%

--E--

» **doxiciclina**: crianças ≥8 anos de idade e <45 kg: 2.2 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas se o paciente não puder tolerar a terapia por via oral; crianças ≥45 kg e adultos: 100 mg por via intravenosa a cada 12 horas se o paciente não puder tolerar a terapia por via oral; alternar para a terapia

Agudo

por via oral assim que o paciente puder tolerar

-ou-

» **clindamicina**: crianças e adultos: 10 mg de base/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 5 mg de base/kg por via intravenosa a cada 8 horas se o paciente não puder tolerar a terapia por via oral; alternar para a terapia por via oral assim que o paciente puder tolerar

Opções secundárias

» **arteméter**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose intramuscular

» Os pacientes com a doença grave devem ser tratados agressivamente com uma terapia antimalárica parenteral.[30] A terapia parenteral também pode ser usada para pacientes que não toleram a terapia oral. Atrasos na terapia antimalárica podem aumentar a morbidade e a mortalidade.[31]

» Há fortes evidências que dão suporte ao uso de artesunato parenteral em vez de quinina intravenosa no caso de malária grave.[57] Deve-se administrá-lo até que o paciente seja capaz de receber um tratamento oral (por, pelo menos, 24 horas) e a parasitemia tenha caído para <1% (geralmente sugere-se 3 doses no mínimo), seguido por um esquema oral adequado.[57] [73] Nos EUA, está disponível somente na linha direta de malária dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Se a obtenção do medicamento atrasar o início do tratamento em mais de 6 horas, nesse intervalo deve-se iniciar quinidina ou quinina (se disponível) por via intravenosa.[73] [CDC: [malaria - artesunate](#)]

» Se o artesunato parenteral não estiver disponível, o CDC recomenda quinina por via intravenosa (se disponível) ou quinidina associada a 1 dos seguintes: doxiciclina ou clindamicina por via intravenosa.[73] A quinina é a opção preferível por ser considerada menos tóxica que a quinidina.[57] Deve-se manter a quinidina ou a quinina por via intravenosa até que a parasitemia seja <1% e o paciente possa tolerar a terapia oral. A terapia pode então ser mudada para um esquema oral adequado.[73] Deve-se administrar uma dose de ataque de quinina ou quinidina, salvo se o paciente já tiver recebido quinidina, quinina ou mefloquina nas últimas 12 horas. Além disso, o paciente deve ser monitorado quanto a hipoglicemia, hipotensão e alterações no

Agudo

eletrocardiograma (alargamento do complexo QRS e prolongamento do intervalo QTc).

» A Organização Mundial da Saúde recomenda arteméter por via intramuscular (em preferência à quinina) se o artesunato parenteral não estiver disponível.^[57] Em áreas onde o artesunato parenteral não está disponível, uma dose única de artesunato retal pode ser administrada em crianças <6 anos de idade para tratamento pré-encaminhamento.

mais alternar para o esquema antimalárico por via oral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **arteméter/lumefantrina**: crianças e adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses; crianças de 5-15 kg: 1 comprimido por dose; crianças de 15-24 kg: 2 comprimidos por dose; crianças de 25-34 kg: 3 comprimidos por dose; crianças ≥35 kg e adultos: 4 comprimidos por dose

OU

» **di-hidroartemisinina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piperaquina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **atovaquona/proguanil**: crianças 5-8 kg: (comprimido de 62.5/25 mg) 2 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 9-10 kg: (comprimido de 62.5/25 mg) 3 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 11-20 kg: (comprimido de 250/100 mg) 1 comprimido por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 21-30 kg: (comprimido de 250/100 mg) 2 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 31-40 kg: (comprimido de 250/100 mg) 3 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças >40 kg e adultos: (comprimido de 250/100 mg) 4 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias

Agudo

OU

» **sulfato de quinina**: crianças: 8.3 mg de base/kg por via oral três vezes ao dia por 3 ou 7 dias dependendo do local; adultos: 542 mg de base por via oral três vezes ao dia por 3 ou 7 dias dependendo do local

--E--

» **clindamicina**: crianças e adultos: 20 mg de base/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas por 7 dias

-ou-

» **doxiciclina**: crianças ≥ 8 anos de idade: 2.2 mg/kg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 100 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias

OU

» **clindamicina**: crianças e adultos: 20 mg de base/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas por 7 dias

OU

» **doxiciclina**: crianças ≥ 8 anos de idade: 2.2 mg/kg por via oral duas vezes ao dia; adultos: 100 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias

Opções secundárias

» **mefloquina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Após o tratamento intravenoso inicial, é essencial continuar e completar o tratamento com um esquema antimalárico efetivo por via oral, assim que o paciente puder tolerar a terapia por via oral.[57] [73]

» Exemplos de esquemas orais adequados são descritos a seguir.[57] [73] Pode-se recomendar outros esquemas de medicamentos; consulte os protocolos e diretrizes locais quanto aos esquemas terapêuticos e doses de medicamentos recomendados.

» Os ciclos de tratamento, quando administrados, consistem no ciclo total do tratamento para as terapias por via oral e intravenosa combinadas. Para infecções adquiridas no sudeste asiático, o tratamento com quinina deve continuar por 7 dias. Para infecções adquiridas em outras regiões, o

Agudo

mais

tratamento com quinina deve continuar por 3 dias.

primaquina (em áreas de baixa transmissão)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **primaquina**: crianças e adultos: 0.25 mg de base/kg por via oral em dose única

» Em áreas de baixa transmissão, a Organização Mundial da Saúde recomenda administrar uma dose única de primaquina (com terapia combinada base de artemisinina [TCA]) para reduzir a transmissão, com exceção de gestantes, bebês <6 meses de idade e lactantes aleitando bebês <6 meses.[57]

» Não é obrigatória a realização do teste de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) nesses pacientes.[57] Um estudo revelou que uma dose única de primaquina, quando usada como gametocitocídico, tinha pouca probabilidade de causar uma toxicidade grave, mesmo em pacientes com deficiência de G6PD.[92] Uma revisão Cochrane revelou que uma baixa dose única de primaquina (adicionada à TCA) é tão eficaz quanto doses mais altas e reduz a infecciosidade das pessoas aos mosquitos nos dias 3-4 e 8. Não houve evidências de aumento da hemólise nessa dose; porém, deve-se observar que pouquíssimos pacientes com deficiência de G6PD foram incluídos nos ensaios clínicos. Não está claro se isso reduziria a transmissão da malária nas comunidades.[93]

mais

cuidados de suporte ± cuidados intensivos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A terapia de suporte é vital e tem por objetivo corrigir complicações. Isso inclui um manejo hídrico cuidadoso, muitas vezes com suporte renal, proteção das vias aéreas, controle de convulsões e transfusão de hemoderivados. A administração de fluido em bolus em crianças pode aumentar a mortalidade e deve ser evitada.[116] A hipoglicemia pode piorar com uma hiperinsulinemia induzida por quinina, por isso deve ser monitorada rigorosamente.

» A malária falciparum grave é uma emergência médica. Considere a internação em uma unidade de terapia intensiva. Os pacientes

Agudo

■ gestante

1a

com hiperparasitemia, icterícia, anemia e comprometimento renal não necessariamente requerem tratamento intensivo, porém essas características geralmente estão associadas a outras complicações. Alguns pacientes podem ser tratados em uma ala especializada de enfermagem ou em uma unidade de alto cuidado. A decisão de se internar em unidade de terapia intensiva deve ser discutida com um especialista em doenças infecciosas.

esquema antimalárico parenteral**Opções primárias**

» **artesanato**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose intravenosa; alternar para o esquema oral adequado assim que a paciente puder tolerar a terapia oral e a parasitemia for <1%

OU

» **sulfato de quinina**: adultos: 20 mg de sal/kg por via intravenosa ao longo de 4 horas como dose de ataque, seguidos por 10 mg de sal/kg a cada 8 horas; alternar para quinina por via oral assim que a paciente puder tolerar e a parasitemia for <1%

-ou-

» **gluconato de quinidina**: adultos: 6.25 mg de base/kg por via intravenosa ao longo de 1-2 horas como dose de ataque, seguidos por 0.0125 mg de base/kg/min em infusão contínua por pelo menos 24 horas; alternar para quinina por via oral assim que a paciente puder tolerar e a parasitemia for <1%

--E--

» **clindamicina**: adultos: 10 mg de base/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 5 mg de base/kg por via intravenosa a cada 8 horas se a paciente não puder tolerar a terapia por via oral; alternar para a terapia por via oral assim que a paciente puder tolerar

Opções secundárias

» **arteméter**: adultos: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose intramuscular

» O tratamento da malária na gestação deve ser manejado junto com um especialista em doenças infecciosas.

Agudo

» A infecção por *Plasmodium falciparum* complicada deve ser tratada agressivamente no início, com terapia parenteral. O artesunato parenteral é o tratamento de primeira escolha para malária grave em todos os trimestres da gestação.[57] Nos EUA, está disponível apenas na linha direta para malária dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças. [CDC: [malaria - artesunate](#)]

» Uma alternativa é a quinidina ou a quinina (se disponível) por via intravenosa associada a clindamicina por via intravenosa (a doxiciclina não é recomendada para gestantes). A quinina é a opção preferível por ser considerada menos tóxica que a quinidina.[57] Deve-se manter a quinidina ou a quinina por via intravenosa até que a parasitemia seja <1% e a paciente possa tolerar a terapia oral.[73] A terapia pode então ser mudada para um esquema oral adequado. Deve-se administrar uma dose de ataque de quinina ou quinidina, salvo se a paciente já tiver recebido quinidina, quinina ou mefloquina nas últimas 12 horas. Além disso, a paciente deve ser monitorada quanto a hipoglicemia, hipotensão e alterações no eletrocardiograma (alargamento do complexo QRS e prolongamento do intervalo QTc).

» A Organização Mundial da Saúde recomenda arteméter por via intramuscular, em preferência à quinina, se o artesunato parenteral não estiver disponível.[57]

mais

alternar para o esquema antimalárico por via oral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **sulfato de quinina**: adultos: 542 mg de base por via oral três vezes ao dia por 3 ou 7 dias, dependendo do local

-e-

» **clindamicina**: adultos: 20 mg de base/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas por 7 dias

OU

» **arteméter/lumefantrina**: adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses (1 dose = 4 comprimidos para adultos)

Agudo

» Após o tratamento intravenoso inicial, é essencial continuar e completar o tratamento com um esquema antimalárico efetivo por via oral, assim que o paciente puder tolerar a terapia por via oral.[57] [73]

» Exemplos de esquemas orais adequados são descritos a seguir.[57] [73] No primeiro trimestre, recomenda-se quinina associada a clindamicina; contudo, no segundo e no terceiro, recomenda-se arteméter/lumefantrina e quinina associadas a clindamicina como alternativa.

» Os níveis glicêmicos devem ser monitorados regularmente em função da hipoglicemia recorrente associada à terapia com quinina.

» Os ciclos de tratamento, quando administrados, consistem no ciclo total do tratamento para as terapias por via oral e intravenosa combinadas. Para infecções adquiridas no sudeste asiático, o tratamento com quinina deve continuar por 7 dias. Para infecções adquiridas em outras regiões, o tratamento com quinina deve continuar por 3 dias.

mais

cuidados de suporte + cuidados intensivos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As gestantes com a doença grave devem ser tratadas agressivamente com uma terapia antimalárica parenteral e devem ser transferidas para a unidade de terapia intensiva para monitoramento e suporte intensivos.[30] Atrasos na terapia antimalárica podem aumentar a morbidade e a mortalidade.[31]

» A terapia de suporte é vital e tem por objetivo corrigir complicações. Isso inclui um manejo hídrico cuidadoso, muitas vezes com suporte renal, proteção das vias aéreas, controle de convulsões e transfusão de hemoderivados. A hipoglicemia pode piorar devido a hiperinsulinemia induzida pela quinina, e por isso deve ser monitorada rigorosamente.

Plasmodium ovale

■ não gestante

1a

cloroquina ou hidroxicloroquina associada à primaquina

Opções primárias

» **fosfato de cloroquina**: crianças: 10 mg de base/kg por via oral em dose única

Agudo

inicialmente, seguidos por 5 mg de base/kg após 6, 24 e 48 horas, dose total de 25 mg de base/kg; adultos: 600 mg de base por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg de base após 6, 24 e 48 horas

-e-

» **primaquina**: crianças >6 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg de base/kg por via oral uma vez ao dia por 14 dias; adultos: 30 mg de base por via oral uma vez ao dia por 14 dias. Pode-se considerar 0.75 mg de base/kg (crianças) ou 45 mg (adultos) uma vez por semana por 8 semanas em pacientes com deficiência de G6PD.

Opções secundárias

» **hidroxicloroquina**: crianças: 10 mg de base/kg por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 5 mg de base/kg após 6, 24 e 48 horas, dose total de 25 mg de base/kg; adultos: 620 mg de base por via oral em dose única, seguidos por 310 mg de base após 6, 24 e 48 horas

-e-

» **primaquina**: crianças >6 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg de base/kg por via oral uma vez ao dia por 14 dias; adultos: 30 mg de base por via oral uma vez ao dia por 14 dias. Pode-se considerar 0.75 mg de base/kg (crianças) ou 45 mg (adultos) uma vez por semana por 8 semanas em pacientes com deficiência de G6PD.

» Raramente com risco de vida e geralmente pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades.

» A primaquina deve ser adicionada ao esquema em todos os ambientes de transmissão para evitar recidiva, já que ela erradica as formas hipnozoítas. A hemólise induzida por primaquina pode ocorrer em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); portanto, não é recomendada em pessoas com deficiência de G6PD, lactentes <6 meses de idade, lactantes amamentando bebês <6 meses de idade ou lactantes amamentando bebês mais velhos, a menos que se saiba que eles não têm deficiência de G6PD. A dosagem de uma vez por semana por 8 semanas pode ser considerada em pessoas com deficiência de G6PD, desde que elas sejam rigorosamente monitoradas para hemólise. Se o status de G6PD do paciente for desconhecido (ou o teste não estiver disponível), a decisão de tratamento

Agudo

■ gestante

1a

com primaquina deve ser baseada em uma avaliação dos riscos e benefícios.[99]

cloroquina ou hidroxicloroquina ou terapia combinada à base de artemisinina (TCA)

Opções primárias

» **fosfato de cloroquina**: adultos: 600 mg de base por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg de base após 6, 24 e 48 horas e uma vez por semana durante toda a gravidez daí em diante

OU

» **arteméter/lumefantrina**: adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses (1 dose = 4 comprimidos para adultos)

OU

» **di-hidroartemisinina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piperaquina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **hidroxicloroquina**: adultos: 620 mg de base por via oral em dose única, seguidos por 310 mg de base após 6, 24 e 48 horas

» Raramente com risco de vida e geralmente pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades.

» A cloroquina (ou hidroxicloroquina, como alternativa) é recomendada em todas as infecções suscetíveis a cloroquina em todos os trimestres.[57] [73]

» A terapia combinada à base de artemisinina (TCA) é o tratamento de primeira escolha após o primeiro trimestre.[57]

» A primaquina não deve ser usada na gravidez em caso de deficiência de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase não detectada no feto, o que poderia resultar em hemólise.[100]

Agudo

» As pacientes devem ser mantidas na profilaxia com cloroquina uma vez por semana após o parto.

Plasmodium vivax

- infecção originada em região sensível à cloroquina: não gestante

1a

cloroquina ou hidroxicloroquina associada à primaquina

Opções primárias

» **fosfato de cloroquina**: crianças: 10 mg de base/kg por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 5 mg de base/kg após 6, 24 e 48 horas, dose total de 25 mg de base/kg; adultos: 600 mg de base por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg de base após 6, 24 e 48 horas. Constatou-se que o aumento da dose total para 30 mg/kg reduziu o risco de recorrência precoce caso não se administre a primaquina, especialmente em crianças com <5 anos de idade. 30033231 Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, et al. The effect of chloroquine dose and primaquine on Plasmodium vivax recurrence: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018 Sep;18(9):1025-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105624/>

-e-

» **primaquina**: crianças >6 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg de base/kg por via oral uma vez ao dia por 14 dias; adultos: 30 mg de base por via oral uma vez ao dia por 14 dias. Pode-se considerar 0.75 mg de base/kg (crianças) ou 45 mg (adultos) uma vez por semana por 8 semanas em pacientes com deficiência de G6PD.

Opções secundárias

» **hidroxicloroquina**: crianças: 10 mg de base/kg por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 5 mg de base/kg após 6, 24 e 48 horas, dose total de 25 mg de base/kg; adultos: 620 mg de base por via oral em dose única, seguidos por 310 mg de base após 6, 24 e 48 horas

-e-

» **primaquina**: crianças >6 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg de base/kg por via oral uma vez ao dia por 14 dias; adultos: 30 mg de base por via oral uma vez ao dia por 14 dias

Agudo

Pode-se considerar 0.75 mg de base/kg (crianças) ou 45 mg (adultos) uma vez por semana por 8 semanas em pacientes com deficiência de G6PD.

» Raramente com risco de vida e geralmente pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades.

» A primaquina deve ser adicionada ao esquema em todos os ambientes de transmissão para evitar recidiva, já que ela erradica as formas hipnozoítas. A hemólise induzida por primaquina pode ocorrer em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); portanto, não é recomendada em pessoas com deficiência de G6PD, lactentes <6 meses de idade, lactantes amamentando bebês <6 meses de idade ou lactantes amamentando bebês mais velhos, a menos que se saiba que eles não têm deficiência de G6PD. A dosagem de uma vez por semana por 8 semanas pode ser considerada em pessoas com deficiência de G6PD, desde que elas sejam rigorosamente monitoradas para hemólise. Se o status de G6PD do paciente for desconhecido (ou o teste não estiver disponível), a decisão de tratamento com primaquina deve ser baseada em uma avaliação dos riscos e benefícios.[99]

- infecção originada em região sensível à cloroquina: gestante

1a

cloroquina ou hidroxicloroquina ou terapia combinada à base de artemisinina (TCA)

Opções primárias

» **fosfato de cloroquina**: adultos: 600 mg de base por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg de base após 6, 24 e 48 horas e uma vez por semana durante toda a gravidez daí em diante

OU

» **arteméter/lumefantrina**: adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses (1 dose = 4 comprimidos em adultos)

OU

» **di-hidroartemisinina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

Agudo

» **piperaquina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **hidroxicloroquina**: adultos: 620 mg de base por via oral em dose única, seguidos por 310 mg de base após 6, 24 e 48 horas

» Raramente com risco de vida e geralmente pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades.

» A cloroquina (ou hidroxicloroquina, como alternativa) é recomendada em todas as infecções suscetíveis a cloroquina em todos os trimestres.[57] [73]

» A terapia combinada à base de artemisinina (TCA) é o tratamento de primeira escolha após o primeiro trimestre.[57]

» A primaquina não deve ser usada na gravidez em caso de deficiência de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase não detectada no feto, o que poderia resultar em hemólise.[100]

» As pacientes devem ser mantidas na profilaxia com cloroquina uma vez por semana após o parto.

■ **infecção originada em região com resistência à cloroquina: não gestante**

1a

esquema antimalárico oral incluindo primaquina

Opções primárias

» **arteméter/lumefantrina**: crianças e adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses; crianças de 5-15 kg: 1 comprimido por dose; crianças de 15-24 kg: 2 comprimidos por dose; crianças de 25-34 kg: 3 comprimidos por dose; crianças ≥35 kg e adultos: 4 comprimidos por dose

-e-

» **primaquina**: crianças >6 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg de base/kg por via oral uma vez ao dia por 14 dias; adultos: 30 mg de base por via oral uma vez ao dia por 14 dias. Pode-se considerar 0.75 mg de base/kg (crianças) ou 45 mg (adultos) uma vez por semana por 8 semanas em pacientes com deficiência de G6PD.

OU

Agudo

» **di-hidroartemisinina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **piperaquina**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **primaquina**: crianças >6 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg de base/kg por via oral uma vez ao dia por 14 dias; adultos: 30 mg de base por via oral uma vez ao dia por 14 dias. Pode-se considerar 0.75 mg de base/kg (crianças) ou 45 mg (adultos) uma vez por semana por 8 semanas em pacientes com deficiência de G6PD.

OU

» **sulfato de quinina**: crianças: 8.3 mg de base/kg por via oral a cada 8 horas por 3 ou 7 dias, dependendo do local; adultos: 542 mg de base por via oral a cada 8 horas por 3 ou 7 dias, dependendo do local

--E--

» **primaquina**: crianças >6 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg de base/kg por via oral uma vez ao dia por 14 dias; adultos: 30 mg de base por via oral uma vez ao dia por 14 dias. Pode-se considerar 0.75 mg de base/kg (crianças) ou 45 mg (adultos) uma vez por semana por 8 semanas em pacientes com deficiência de G6PD.

--E--

» **doxiciclina**: crianças ≥8 anos de idade: 2.2 mg/kg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias; adultos: 100 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias

-ou-

» **tetraciclina**: crianças ≥8 anos de idade: 25 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas por 7 dias; adultos: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7 dias

OU

» **atovaquona/proguanil**: crianças 5-8 kg: (comprimido de 62.5/25 mg) 2 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 9-10 kg: (comprimido de 62.5/25 mg) 3 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 11-20 kg: (comprimido de 250/100 mg) 1 comprimido por via oral uma vez ao dia por 3 dias;

Agudo

crianças de 21-30 kg: (comprimido de 250/100 mg) 2 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças de 31-40 kg: (comprimido de 250/100 mg) 3 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias; crianças >40 kg e adultos: (comprimido de 250/100 mg) 4 comprimidos por via oral uma vez ao dia por 3 dias

-e-

» **primaquina**: crianças >6 meses de idade: 0.25 a 0.5 mg de base/kg por via oral uma vez ao dia por 14 dias; adultos: 30 mg de base por via oral uma vez ao dia por 14 dias. Pode-se considerar 0.75 mg de base/kg (crianças) ou 45 mg (adultos) uma vez por semana por 8 semanas em pacientes com deficiência de G6PD.

» Raramente com risco de vida e geralmente pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades.

» Observou-se fracasso no tratamento (ou na profilaxia) com a cloroquina para malária por *Plasmodium vivax* em pelo menos 24 países, particularmente na Indonésia e em Papua Nova-Guiné.[96]

» Os pacientes que não respondem ao tratamento padrão com cloroquina devem usar um dos esquemas orais alternativos abaixo.[57][73] Pode-se recomendar outros esquemas de medicamentos; consulte os protocolos e diretrizes locais quanto aos esquemas terapêuticos e doses de medicamentos recomendados.

» O uso de doxiciclina ou tetraciclina deve ser evitado em crianças <8 anos de idade.

» A primaquina deve ser adicionada ao esquema em todos os ambientes de transmissão para evitar recidiva, já que ela erradica as formas hipnozoítas. A hemólise induzida por primaquina pode ocorrer em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); portanto, não é recomendada em pessoas com deficiência de G6PD, lactentes <6 meses de idade, lactantes amamentando bebês <6 meses de idade ou lactantes amamentando bebês mais velhos, a menos que se saiba que eles não têm deficiência de G6PD. A dosagem de uma vez por semana por 8 semanas pode ser considerada em pessoas com deficiência de G6PD, desde que elas sejam rigorosamente monitoradas para hemólise. Se o status de G6PD do paciente for desconhecido (ou o teste

Agudo

- infecção originada em região com resistência à cloroquina: gestante

1a

não estiver disponível), a decisão de tratamento com primaquina deve ser baseada em uma avaliação dos riscos e benefícios.[99]

» Para infecções adquiridas no sudeste asiático, o tratamento com quinina deve continuar por 7 dias. Para infecções adquiridas em outras regiões, o tratamento com quinina deve continuar por 3 dias.

quinina ± clindamicina, ou terapia combinada à base de artemisinina (TCA), ou mefloquina

Opções primárias

» **sulfato de quinina**: adultos: 542 mg de base por via oral três vezes ao dia por 3 ou 7 dias, dependendo do local

OU

» **arteméter/lumefantrina**: adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses (1 dose = 4 comprimidos para adultos)

OU

» **di-hidroartemisinina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piperaquina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **sulfato de quinina**: adultos: 542 mg de base por via oral três vezes ao dia por 3 ou 7 dias, dependendo do local

-e-

» **clindamicina**: adultos: 20 mg de base/kg/dia por via oral administrados em 3 doses fracionadas por 7 dias

OU

» **mefloquina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Raramente com risco de vida e geralmente pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades.

Agudo

- » Observou-se fracasso no tratamento (ou na profilaxia) com a cloroquina para malária por *Plasmodium vivax* em pelo menos 24 países, particularmente na Indonésia e em Papua Nova-Guiné.[96]
- » Malária por *P. vivax* resistente à cloroquina deve ser tratada com quinina no primeiro trimestre.[57]
- » A terapia combinada à base de artemisinina (TCA) é o tratamento de primeira escolha após o primeiro trimestre.[57]
- » Outras opções para infecções resistentes à cloroquina incluem quinina associada a clindamicina, ou mefloquina.[73] A mefloquina pode ser usada no segundo e terceiro trimestres.[57]
- » Os esquemas à base de mefloquina só deverão ser usados se outras opções não estiverem disponíveis em função de uma taxa maior de efeitos adversos e preocupações sobre complicações neuropsiquiátricas permanentes ou de maior duração.[73] [87]
- » Os níveis glicémicos devem ser monitorados regularmente em função da hipoglicemia recorrente associada à terapia com quinina.
- » A primaquina não deve ser usada na gravidez em caso de deficiência de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase não detectada no feto, o que poderia resultar em hemólise.[100]
- » Para infecções adquiridas no sudeste asiático, o tratamento com quinina deve continuar por 7 dias. Para infecções adquiridas em outras regiões, o tratamento com quinina deve continuar por 3 dias.

Plasmodium malariae ou *Plasmodium knowlesi*

- não gestante

1a cloroquina ou hidroxicloroquina

Opções primárias

- » **fosfato de cloroquina:** crianças: 10 mg de base/kg por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 5 mg de base/kg após 6, 24 e 48 horas, dose total de 25 mg de base/kg; adultos: 600 mg de base por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg de base após 6, 24 e 48 horas

Agudo

Opções secundárias

» **hidroxicloroquina**: crianças: 10 mg de base/kg por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 5 mg de base/kg após 6, 24 e 48 horas, dose total de 25 mg de base/kg; adultos: 620 mg de base por via oral em dose única, seguidos por 310 mg de base após 6, 24 e 48 horas

» Raramente com risco de vida e geralmente pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades.

» A infecção deve ser tratada com cloroquina (preferível) ou hidroxicloroquina por 3 doses no total.

» O *Plasmodium knowlesi*, que é encontrado em partes do Sudeste Asiático, se reproduz a cada 24 horas; por isso, é essencial que haja diagnóstico rápido e tratamento imediato da infecção.^[95]

..... ■ gestante

1a

cloroquina ou terapia combinada à base de artemisinina (TCA)

Opções primárias

» **fosfato de cloroquina**: adultos: 600 mg de base por via oral em dose única inicialmente, seguidos por 300 mg de base após 6, 24 e 48 horas

OU

» **arteméter/lumefantrina**: adultos: (comprimido de 20/120 mg) 1 dose inicialmente seguida por outra após 8 horas e depois 1 dose duas vezes ao dia por 2 dias, no total de 6 doses (1 dose = 4 comprimidos para adultos)

OU

» **di-hidroartemisinina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piperaquina**: adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Raramente com risco de vida e geralmente pode ser tratada de forma ambulatorial, salvo na presença de comorbidades.

Agudo

- » A cloroquina (ou hidroxicloroquina, como alternativa) é recomendada em todas as infecções suscetíveis a cloroquina em todos os trimestres.[57] [73]
- » A terapia combinada à base de artemisinina (TCA) é o tratamento de primeira escolha após o primeiro trimestre.[57]
- » O *Plasmodium knowlesi*, que é encontrado em partes do Sudeste Asiático, se reproduz a cada 24 horas; por isso, é essencial que haja diagnóstico rápido e tratamento imediato da infecção.[95]

Em curso

Plasmodium falciparum: infecção recorrente

1a

consultar especialista e repetição de tratamento

- » Um especialista deve ser consultado para orientação sobre o tratamento desses pacientes.
- » A recorrência de malária por *Plasmodium falciparum* pode decorrer de fracasso do tratamento ou reinfeção. O fracasso do tratamento pode decorrer de resistência ao medicamento ou exposição a tratamento inadequado (por exemplo, eliminação de doses por vômitos, dose abaixo do ideal, baixa adesão).
- » O fracasso do tratamento deve ter confirmação parasitológica, com microscopia ou testes diagnósticos rápidos com base em lactato desidrogenase, se possível.[57]
- » A recorrência de febre e parasitemia em até 28 dias após o tratamento costuma se dever a falha de tratamento, recomendando-se, pois, uma terapia combinada alternativa, à base de artemisinina (TCA), que seja sabidamente eficaz na região.[57]
- » A recorrência após 28 dias pode ser decorrente de falha de tratamento ou nova infecção, e uma TCA de primeira linha é recomendada. No entanto, o reuso de mefloquina em até 60 dias após o primeiro tratamento é associado a um aumento do risco de eventos neuropsiquiátricos, e um esquema que não contenha mefloquina deve ser usado.[57]

Em curso

» A repetição de tratamento com a mesma TCA mostrou eficácia semelhante a uma TCA alternativa ou quinina associada a clindamicina em um ensaio clínico randomizado e controlado de fase III.^[112]

Novidades

Tafenoquina

A tafenoquina é um antimalárico de 8-aminoquinolina, como a primaquina, que é ativo contra todos os estágios do *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*. Duas marcas diferentes foram aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA): Arakoda®, para a profilaxia da malária em adultos com 18 anos de idade ou mais; e Krintafel®, para a cura radical (prevenção de recidivas) da malária por *P. vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais que estejam recebendo terapia antimalárica adequada para infecção aguda por *P. vivax*. O Krintafel® não é indicado para o tratamento de infecções agudas por *P. vivax*. A tafenoquina é administrada por via oral, uma vez por semana, durante a viagem (depois da administração de uma dose de ataque antes da viagem) quando usada para profilaxia da malária, que é um esquema mais conveniente para viajantes e pode melhorar a adesão terapêutica. Para a prevenção de recidivas por *P. vivax*, basta uma única dose, graças à longa meia-vida do medicamento (15 dias). Em um estudo, uma única dose reduziu significativamente o risco de recorrência do *P. vivax*, em comparação com o placebo,[118] e sua eficácia não mostrou ser não inferior à da primaquina.[119] Todos os pacientes devem ser testados, antes do início do tratamento, quanto à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase devido ao risco de anemia hemolítica, e as mulheres de potencial reprodutivo devem também fazer um teste de gravidez para se certificarem de que não estão grávidas. A tafenoquina foi associada a metemoglobinemia, efeitos adversos psiquiátricos e reações de hipersensibilidade. Por causa da longa meia-vida, os efeitos adversos podem demorar a se manifestar no início e/ou ter duração prolongada. Ela ainda não foi aprovada na Europa, e seu lugar na terapia ainda não foi bem definido.

Pironaridina/artesunato

A pironaridina/artesunato é uma nova terapia de combinação à base de artemisinina (TCA) que já foi aprovada pela European Medicines Agency para uso fora da União Europeia. Atualmente, está disponível apenas na Coreia do Sul, onde é indicada para o tratamento da infecção malárica aguda sem complicações, causada por *Plasmodium falciparum* ou *Plasmodium vivax*, em crianças e adultos que vivem em áreas de baixa transmissão com evidências de resistência à artemisinina. Embora a combinação de medicamentos tenha mostrado ser eficaz e bem tolerada em comparação com as atuais TCAs de primeira linha,[120] a Organização Mundial da Saúde não recomenda o seu uso como tratamento de primeira linha, mas orienta que ela pode ser considerada em áreas de resistência a vários medicamentos.[57] Uma revisão Cochrane de cinco ensaios clínicos randomizados e controlados, realizados com 5711 participantes em toda a África e Ásia, constatou que a pironaridina/artesunato foi tão eficaz ou melhor que as TCAs existentes para casos de malária por *P. falciparum* não complicada, com uma taxa de falha inferior a 5% aos dias 28 e 42.[121] O principal efeito adverso associado à pironaridina/artesunato é a hepatotoxicidade, devendo-se monitorar a função hepática durante o tratamento.

Vacina contra a malária RTS,S/AS01

Na última década, desenvolveu-se uma vacina contra o *P. falciparum* e obteve-se um produto aplicável clinicamente, avaliado em um estudo de fase 3.[122] A vacina é destinada ao uso em regiões endêmicas de alto risco, para imunização ativa de crianças com 6 semanas a 17 meses de idade. A vacina da malária RTS,S/AS01 é uma proteína circunsporozoíta do *P. falciparum* ligada a um sistema adjuvante complexo, que é imunogênica em lactentes e crianças. A vacina requer a administração de quatro doses: as três primeiras administradas em intervalos mensais e a quarta 18 meses após a terceira dose. Durante o período do estudo, de 4 anos, em crianças com 5-17 meses de idade que receberam a vacina, a eficácia foi de 39% (em relação à malária clínica) e 31.5% (em relação à malária grave). A eficácia da vacina contra hospitalização por todas as causas foi de 14.9%. Esse nível de proteção deve contribuir para uma redução significativa da morbidade e da mortalidade se adotado em todas as regiões endêmicas da malária. A vacina recebeu o endosso da European Medicines Agency sob o Artigo 58, o que indica que, na avaliação deles, a qualidade da vacina e o perfil de riscos/benefícios é favorável sob a perspectiva regulatória. Não se sabe o quanto a proteção demonstrada no estudo de Fase 3 pode ser replicada no contexto do sistema de saúde de rotina, haja vista especialmente o cronograma de vacinação em quatro doses. A Organização Mundial da Saúde trabalha ativamente em prol de esquemas-piloto de implementação. Gana, Malawi e Quênia farão parte de um esquema piloto que disponibilizará a vacina em áreas selecionadas em 2018.[123]

Vacina contra o esporozoítio do *Plasmodium falciparum* (PfSPZ)

A PfSPZ é uma vacina completa contra o esporozoítio da malária que, segundo relato, é bem tolerada, segura e eficaz em ensaios de estágio inicial.^[124] ^[125] Ele recebeu a designação de tramitação rápida ("fast track") da FDA.

DSM265

Um novo medicamento antimalárico que inibe a di-hidro-orotato desidrogenase (DHODH) do parasita, o que é essencial para a biossíntese da pirimidina. É altamente seletivo para a DHODH do *Plasmodium* e mostra atividade in vitro contra os estágios hepático e sanguíneo de *P. falciparum*. Um ensaio clínico randomizado e duplo-cego de fase I revelou que uma dose única de DSM625 foi bem tolerada e eficaz para a quimioprofilaxia.^[126] Outro ensaio randomizado de fase Ia/Ib mostrou que, embora o DSM625 tenha sido seguro e eliminado parasitas, a remoção foi mais rápida quando administrado com mefloquina.^[127] Mais ensaios clínicos são necessários.

Atovaquona/proguanil (dosagem semanal para profilaxia)

Estudos de fase 1 em humanos sugerem que uma dosagem semanal de atovaquona/proguanil pode ser eficaz na prevenção da infecção por *P. falciparum* em viajantes.^[128] Estudos clínicos indicam que interromper a profilaxia com atovaquona/proguanil após retorno de áreas endêmicas, em vez de continuar a terapia por 7 dias após deixar tais áreas, pode ser adequado para prevenir a doença.^[129] Se estudos de fase 3 oferecerem suporte a esses achados, esta combinação pode apresentar benefícios significativos em termos de complacência e custo.

Recomendações

Monitoramento

Iniciado o tratamento, os pacientes com infecção por *Plasmodium falciparum* geralmente melhoram rapidamente em poucos dias. Deve-se realizar esfregaços diários até que os parasitas não sejam detectados pela microscopia. As anormalidades laboratoriais devem ser monitoradas para garantir a remissão. À alta hospitalar, o paciente deve ser aconselhado a tomar todos os medicamentos restantes conforme prescrito. Em geral, não é necessário realizar um esfregaço de acompanhamento após o tratamento, a menos que os sintomas retornem. Além disso, não costuma ser necessário acompanhar um paciente de maneira rotineira, a não ser que tenha havido alguma complicação da malária (por exemplo, anemia, comprometimento renal) ou se detectem outras condições (por exemplo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]).

A hemoglobina deve ser verificada 2-4 semanas após o início do tratamento em pacientes tratados com artesunato intravenoso, a fim de verificar hemólise de início tardio.^[57]

Para evitar recidivas, os pacientes com infecção por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* devem ser submetidos a um ciclo de 14 dias de primaquina, que tratará as formas hipnozoítas. Geralmente, não é necessário realizar um esfregaço de acompanhamento após o tratamento.

Após o tratamento da infecção por *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium knowlesi*, não é necessário nenhum acompanhamento adicional.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser advertidos de que, ocasionalmente, poderá ocorrer recrudescência da doença, que pode ser resultado de falha do tratamento (por exemplo, devido a resistência ou baixa absorção). Por isso, eles devem ser aconselhados a buscar atendimento médico com urgência para realizar um esfregaço de sangue caso os sintomas reapareçam, especialmente a febre.

[WHO: [malaria fact sheet](#)]

[CDC: [malaria and travelers](#)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
lesão renal aguda	curto prazo	alta
<p>Geralmente, decorre de desidratação e hipovolemia, mas também pode ser decorrente de uma necrose tubular aguda na doença grave.</p> <p>Em geral, ela é reversível se for tratada apropriadamente com a devida atenção ao estado hídrico, mas pode exigir um suporte renal.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipoglicemia	curto prazo	média
<p>Comum na doença grave e pode piorar com a terapia de quinina. As gestantes apresentam maior risco.</p> <p>Deve-se verificar os níveis glicêmicos a cada 4 horas.</p> <p>Pode ser tratada ou evitada usando de 5% a 10% de dextrose.</p>		
acidose metabólica	curto prazo	média
<p>Ocorre secundariamente à hipóxia tecidual resultante da hipovolemia, da hipotensão e da anemia. A respiração profunda é 91% sensível e 83% específica para uma acidose metabólica subjacente, mas a gasometria arterial confirmará o diagnóstico.^[136]</p> <p>É essencial um equilíbrio hídrico cuidadoso, mas é necessário ter cautela para não precipitar um edema pulmonar, que pode ocorrer devido ao aumento da permeabilidade capilar pulmonar.</p>		
anemia grave	curto prazo	média
<p>Mais comum em crianças pequenas devido a lise direta dos eritrócitos, hemólise autoimune e disfunção medular. Facilmente detectada por exame laboratorial e tratada com uma transfusão cuidadosa.</p>		
coagulação intravascular disseminada	curto prazo	baixa
<p>Sangramento gengival, epistaxe e petéquias na doença grave. Hematêmese e/ou melena são menos comuns.</p>		
febre da água negra	curto prazo	baixa
<p>A hemólise intravascular que resulta em hemoglobinúria (conhecida como febre da água negra) pode ocorrer durante o tratamento da malária. É mais comumente observada em pacientes com malária grave que são tratados com quinina ou mefloquina, embora tenham sido relatados casos em pacientes com doença não complicada tratados com outros antimaláricos.^[137]</p>		
septicemia	curto prazo	baixa
<p>Deve-se considerar a septicemia concomitante na presença de febre persistente ou de deterioração neurológica, apesar da terapia antimalárica adequada, ou quando se desenvolvem sinais focais de infecção.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
convulsões e outras complicações do sistema nervoso central	variável	média
<p>Ocorrem na doença grave e podem ser multifatoriais (distúrbio metabólico, hipoglicemia, anemia). O início pode ser gradual ou súbito. Apresentam-se com uma perturbação da função cerebral, como confusão, nível de consciência reduzido ou convulsões. Deve-se considerar uma punção lombar para excluir a possibilidade de meningite bacteriana concomitante.</p> <p>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]</p> <p>As convulsões devem parar imediatamente e poderão exigir doses de anticonvulsivantes se forem recorrentes. Deve-se corrigir os fatores reversíveis (por exemplo, distúrbios eletrolíticos, distúrbios da glicemia, hipoperfusão, hipóxia). Os pacientes precisarão de terapia intensiva.</p>		
síndrome do desconforto respiratório agudo	variável	média
<p>O edema pulmonar em uma doença grave tem prognóstico desfavorável e alta taxa de mortalidade, ocorrendo com características da síndrome do desconforto respiratório (SDRA). A prevalência da SDRA nos pacientes com malária é de 2.8% (crianças) e 2.2% (adultos), com uma taxa de mortalidade de quase 50%.^[138]</p>		

Prognóstico

Houve, mundialmente, em torno de 445,000 óbitos causados por malária em 2016. A maioria das mortes ocorreu na região da África (91%), seguida pela região sudeste da Ásia (6%). A maioria dos óbitos (99%) decorreu de infecção por *Plasmodium falciparum*.^[7]

Aproximadamente 90% dos viajantes que adquirem malária não se tornam sintomáticos até retornarem da viagem.^[130] Atrasos no diagnóstico e no tratamento aumentam a mortalidade e a morbidade associadas à malária; a malária pode progredir de um estado assintomático para a morte entre 36 a 48 horas apenas.^[130] A mortalidade da malária tratada em viajantes não imunes deve-se basicamente ao *P. falciparum* e varia de 0.4% a 10%.^[131] Até 80% dos pacientes com malária cerebral recuperam-se com o tratamento, mas a mortalidade ainda é de 15% a 20%.^{[132] [133]} A mortalidade é significativamente menor nos viajantes em visita a amigos e familiares (VFR).

O risco de desfecho fatal é maior em idosos, turistas, gestantes, crianças (especialmente aquelas com menos de 5 anos de idade) e pacientes que se apresentam em áreas nas quais a malária não é comumente observada.^[134] Os indicadores prognósticos mais fortemente associados a óbito incluem: insuficiência renal, coma, hipoglicemia, choque, respiração profunda e duas ou mais convulsões.^[135]

Recidivas verdadeiras podem ocorrer em até 15% dos casos de *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* quando não se administra nenhum medicamento ativo no estágio dos hipnozoítos. Os algoritmos de tratamento dão conta disso incluindo a terapia de primaquina com a cloroquina.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Malaria: guidance, data and analysis

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2015

Internacional

Guidelines for the treatment of malaria (3rd ed)

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2015

América do Norte

CDC health information for international travel (Yellow Book) 2018: malaria

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States). Part 1: reporting and evaluation & diagnosis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2013

Asia

Guidelines for diagnosis and treatment of malaria in India

Publicado por: National Institute of Malaria Research (India)

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Malaria prevention guidelines for travellers from the UK

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2019

UK malaria treatment guidelines

Publicado por: British Infection Association

Última publicação em:
2016

Europa

Malaria: guidance, data and analysis

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2015

Internacional

Testing for G6PD deficiency for safe use of primaquine in radical cure of *P. vivax* and *P. ovale*

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2016

Guidelines for the treatment of malaria (3rd ed)

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2015

América do Norte

Updated CDC recommendations for using artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in pregnant women in the United States

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

CDC health information for international travel (Yellow Book) 2018: malaria

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States). Part 2: general approach to treatment and treatment of uncomplicated malaria

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2013

Asia

Guidelines for diagnosis and treatment of malaria in India

Publicado por: National Institute of Malaria Research (India)

Última publicação em:
2014

Africa

South African guidelines for the prevention of malaria

Publicado por: National Department of Health

Última publicação em:
2018

Africa

National guidelines for the treatment of malaria, South Africa 2018

Publicado por: National Department of Health

Última publicação em:
2018

Recursos online

1. [CDC: malaria maps](#) (*external link*)
2. [CDC: malaria - choosing a drug to prevent malaria](#) (*external link*)
3. [CDC: DPDx laboratory identification of parasitic diseases of public health concern - malaria](#) (*external link*)
4. [CDC: DPDx training - malaria RDT training video](#) (*external link*)
5. [WHO: guidelines for the treatment of malaria - third edition](#) (*external link*)
6. [CDC: malaria](#) (*external link*)
7. [CDC: malaria - artesunate](#) (*external link*)
8. [Antimalarial drug resistance in the Greater Mekong subregion: how concerned should we be?](#) (*external link*)
9. [WHO: malaria threats map](#) (*external link*)
10. [WHO: malaria fact sheet](#) (*external link*)
11. [CDC: malaria and travelers](#) (*external link*)

Artigos principais

- World Health Organization. World malaria report. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria: third edition. 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States). Part 2: general approach to treatment and treatment of uncomplicated malaria. Jul 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Ballard SB, Salinger A, Arguin PM, et al. Updated CDC recommendations for using artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in pregnant women in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Apr 13;67(14):424-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, et al. The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria. Nature. 2005 Mar 10;434(7030):214-7. [Resumo](#)
2. Isaacson M. Airport malaria: a review. Bull World Health Organ. 1989;67(6):737-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Evans RJ. Nosocomial malaria. Lancet. 1997 Feb 22;349(9051):574. [Resumo](#)
4. Moro ML, Romi R, Severini C, et al. Patient-to-patient transmission of nosocomial malaria in Italy. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Jun;23(6):338-41. [Resumo](#)
5. Das D, Bhattacharjee K, Ghintala S, et al. Bilateral cervical lymphadenopathy atypical presentation of malaria - a rare case report. J Clin Diagn Res. 2017 Apr;11(4):OD08-OD09. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Groger M, Fischer HS, Veletzky L, et al. A systematic review of the clinical presentation, treatment and relapse characteristics of human Plasmodium ovale malaria. Malar J. 2017 Mar 11;16(1):112. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. World Health Organization. World malaria report. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
8. Mace KE, Arguin PM, Tan KR. Malaria surveillance - United States, 2015. MMWR Surveill Summ. 2018 May 4;67(7):1-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Public Health England. Malaria imported into the United Kingdom: 2017 – implications for those advising travellers. Jul 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. World Health Organization. Global technical strategy for malaria 2016-2030. Jun 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)

11. Luxemburger C, Ricci F, Nosten F, et al. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997 May-Jun;91(3):256-62. [Resumo](#)
12. Wellems TE, Miller LH. Two worlds of malaria. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1496-8. [Resumo](#)
13. Behrens RH, Carroll B, Smith V, et al. Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. *Malar J.* 2008 Nov 10;7:235. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, et al. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med.* 2001 Jun 28;344(26):1973-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria outbreak: Bahia State, Brazil. Jan 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
16. Whitty CJ, Edmonds S, Mutabingwa TK. Malaria in pregnancy. *BJOG.* 2005 Sep;112(9):1189-95. [Resumo](#)
17. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, et al. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Jan-Feb;64(1-2 Suppl):97-106. [Resumo](#)
18. Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium ovale*: parasite and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Jul;18(3):570-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Boudin C, Robert V, Verhave JP, et al. *Plasmodium falciparum* and *P. malariae* epidemiology in a West African village. *Bull World Health Organ.* 1991;69(2):199-205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Mueller I, Zimmerman PA, Reeder JC. *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale* - the "bashful" malaria parasites. *Trends Parasitol.* 2007 Jun;23(6):278-83. [Resumo](#)
21. Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium malariae*: parasite and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Oct;20(4):579-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Brasil P, Zalis MG, de Pina-Costa A, et al. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. *Lancet Glob Health.* 2017 Oct;5(10):e1038-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, et al. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* 2016 Jun;72(6):635-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, et al. The pathogenic basis of malaria. *Nature.* 2002 Feb 7;415(6872):673-9. [Resumo](#)
25. Behrens RH, Carroll B, Beran J, et al; TropNetEurop. The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: is there still an indication for chemoprophylaxis? *Malar J.* 2007 Aug 23;6:114. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Behrens RH, Bisoffi Z, Björkman A, et al; TropNetEurop. Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian sub-continent. *Malar J.* 2006 Feb 1;5:7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

27. Krause G, Schöneberg I, Altmann D, et al. Chemoprophylaxis and malaria death rates. *Emerg Infect Dis.* 2006 Mar;12(3):447-51. [Resumo](#)
28. Smith AD, Bradley DJ, Smith V, et al. Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006. *BMJ.* 2008 Jul 3;337:a120. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, et al. The sick placenta - the role of malaria. *Placenta.* 2004 May;25(5):359-78. [Resumo](#)
30. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000 Apr;94(suppl 1):S1-90. [Resumo](#)
31. Greenberg AE, Lobel HO. Mortality from plasmodium falciparum malaria in travelers from the United States, 1959 to 1987. *Ann Intern Med.* 1990 Aug 15;113(4):326-7. [Resumo](#)
32. Moore DA, Jennings RM, Doherty TF, et al. Assessing the severity of malaria. *BMJ.* 2003 Apr 12;326(7393):808-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Hammerich A, Campbell OM, Chandramohan D. Unstable malaria transmission and maternal mortality - experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health.* 2002 Jul;7(7):573-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Moya-Alvarez V, Bodeau-Livinec F, Cot M. Iron and malaria: a dangerous liaison? *Nutr Rev.* 2016 Oct;74(10):612-23. [Resumo](#)
35. Neuberger A, Okebe J, Yahav D, et al. Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 27;(2):CD006589. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Pryce J, Richardson M, Lengeler C. Insecticide-treated nets for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 6;(11):CD000363. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Tiono AB, Ouédraogo A, Ouattara D, et al. Efficacy of Olyset Duo, a bednet containing pyriproxyfen and permethrin, versus a permethrin-only net against clinical malaria in an area with highly pyrethroid-resistant vectors in rural Burkina Faso: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Aug 18;392(10147):569-80. [Resumo](#)
38. Gleave K, Lissenden N, Richardson M, et al. Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 29;(11):CD012776. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Maia MF, Kliner M, Richardson M, et al. Mosquito repellents for malaria prevention. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 6;(2):CD011595. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Fivelman QL, Butcher GA, Adagu IS, et al. Malarone treatment failure and in vitro confirmation of resistance of Plasmodium falciparum isolate from Lagos, Nigeria. *Malar J.* 2002 Feb 8;1:1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Schwartz E, Bujanover S, Kain KC. Genetic confirmation of atovaquone-proguanil-resistant Plasmodium falciparum malaria acquired by a nonimmune traveler to East Africa. *Clin Infect Dis.* 2003 Aug 1;37(3):450-1. [Resumo](#)

42. Wichmann O, Muehlen M, Gruss H, et al. Malarone treatment failure not associated with previously described mutations in the cytochrome b gene. *Malar J.* 2004 Jun 8;3:14. [Resumo](#)
43. Tickell-Painter M, Maayan N, Saunders R, et al. Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 30;(10):CD006491. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Kolifarhood G, Raeisi A, Ranjbar M, et al. Prophylactic efficacy of primaquine for preventing *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitaemia in travelers: a meta-analysis and systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2017 May - Jun;17:5-18. [Resumo](#)
45. Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, et al. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 10;(10):CD000169. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. González R, Pons-Duran C, Piqueras M, et al. Mefloquine for preventing malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 14;(11):CD011444. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Käser AK, Arguin PM, Chiodini PL, et al. Imported malaria in pregnant women: a retrospective pooled analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2015 Jul-Aug;13(4):300-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Walshe DP, Garner P, Adeel AA, et al. Larvivorous fish for preventing malaria transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 11;(12):CD008090. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Pryce J, Choi L, Richardson M, et al. Insecticide space spraying for preventing malaria transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 2;(11):CD012689. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Hu KK, Maung C, Katz DL. Clinical diagnosis of malaria on the Thai-Myanmar border. *Yale J Biol Med.* 2001 Sep-Oct;74(5):303-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Payne D. Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level. *Bull World Health Organ.* 1988;66(5):621-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Pattanasin S, Proux S, Chompasuk D, et al. Evaluation of a new *Plasmodium lactate* dehydrogenase assay (OptiMAL-IT) for the detection of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003 Nov-Dec;97(6):672-4. [Resumo](#)
53. Ashley E, Touabi M, Ahrer M, et al. Evaluation of three parasite lactate dehydrogenase-based rapid diagnostic tests for the diagnosis of *falciparum* and *vivax* malaria. *Malar J.* 2009 Oct 27;8:241. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Stauffer WM, Cartwright CP, Olson DA, et al. Diagnostic performance of rapid diagnostic tests versus blood smears for malaria in US clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 15;49(6):908-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Nicastrì E, Bevilacqua N, Sañé Schepisi M, et al. Accuracy of malaria diagnosis by microscopy, rapid diagnostic test, and PCR methods and evidence of antimalarial overprescription in non-severe febrile patients in two Tanzanian hospitals. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 May;80(5):712-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

56. Odaga J, Sinclair D, Lokong JA, et al. Rapid diagnostic tests versus clinical diagnosis for managing people with fever in malaria endemic settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 17; (4):CD008998. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria: third edition. 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
58. Li B, Sun Z, Li X, et al. Performance of pfHRP2 versus pLDH antigen rapid diagnostic tests for the detection of *Plasmodium falciparum*: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2017 Apr 1;13(3):541-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Hanscheid T. Diagnosis of malaria: a review of alternatives to conventional microscopy. *Clin Lab Haematol*. 1999 Aug;21(4):235-45. [Resumo](#)
60. Oliveira DA, Holloway BP, Durigon EL, et al. Polymerase chain reaction and a liquid-phase, nonisotopic hybridization for species-specific and sensitive detection of malaria infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1995 Feb;52(2):139-44. [Resumo](#)
61. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, et al. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis*. 2007 Feb;7(2):105-17. [Resumo](#)
62. Polley SD, González IJ, Mohamed D, et al. Clinical evaluation of a loop-mediated amplification kit for diagnosis of imported malaria. *J Infect Dis*. 2013 Aug 15;208(4):637-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Hopkins H, González IJ, Polley SD, et al. Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria-endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *J Infect Dis*. 2013 Aug 15;208(4):645-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, et al. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1492-4. [Resumo](#)
65. Arendt K, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM, Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point? *Neurologist*. 2009 Jan;15(1):17-20. [Resumo](#)
66. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1197-1204. [Resumo](#)
67. Rochwerg B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 May 22;361:k1920. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 2006 Nov;82(973):713-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 7;(3):CD009199. [Texto completo](#) [Resumo](#)

70. World Health Organization. False-negative RDT results and implications of new reports of *P. falciparum* histidine-rich protein 2/3 gene deletions. May 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
71. Hanson J, Hossain A, Charunwatthana P, et al. Hyponatremia in severe malaria: evidence for an appropriate anti-diuretic hormone response to hypovolemia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Jan;80(1):141-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Auwaerter PG. Recent advances in the understanding of infectious mononucleosis: are prospects improved for treatment or control? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Dec;4(6):1039-49. [Resumo](#)
73. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States). Part 2: general approach to treatment and treatment of uncomplicated malaria. Jul 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
74. Adjuik M, Babiker A, Garner P, et al. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet.* 2004 Jan 3;363(9402):9-17. [Resumo](#)
75. World Health Organization. Malaria: withdrawal of oral artemisinin-based monotherapies. Oct 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
76. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, et al. Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet.* 1996 Jun 15;347(9016):1654-8. [Resumo](#)
77. Sinclair D, Zani B, Donegan S, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007483. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Feb;78(2):241-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2011 May;17(5):771-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG, et al. Treatment outcome of intravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. *Malar J.* 2012 Mar 31;11:102. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, et al. Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: case report of three patients with hyperparasitaemia. *Malar J.* 2012 May 17;11:169. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012 Sep 17;11:328. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. D'Acremont V, Landry P, Mueller I, et al. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 May;66(5):481-6. [Resumo](#)

84. Melzer M, Lacey S, Rait G. The case for outpatient treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in a selected UK immigrant population. *J Infect.* 2009 Oct;59(4):259-63. [Resumo](#)
85. Toovey S. Effectiveness of co-artemether in an unsupervised outpatient setting for the treatment of *falciparum* malaria. *Travel Med Infect Dis.* 2008 Jan-Mar;6(1-2):29-31. [Resumo](#)
86. Briand V, Bouchaud O, Tourret J, et al. Hospitalization criteria in imported *falciparum* malaria. *J Travel Med.* 2007 Sep-Oct;14(5):306-11. [Resumo](#)
87. US Food and Drug Administration. Mefloquine hydrochloride: drug safety communication - FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects. Jul 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
88. Zani B, Gathu M, Donegan S, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 20;(1):CD010927. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Sondén K, Wyss K, Jovel I, et al. High rate of treatment failures in nonimmune travelers treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Sweden: retrospective comparative analysis of effectiveness and case series. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan 15;64(2):199-206. [Resumo](#)
90. Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Mar;16(3):357-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Chan XHS, Win YN, Mawer LJ, et al. Risk of sudden unexplained death after use of dihydroartemisinin-piperaquine for malaria: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Aug;18(8):913-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Ashley EA, Recht J, White NJ. Primaquine: the risks and the benefits. *Malar J.* 2014 Nov 3;13:418. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Graves PM, Choi L, Gelband H, et al. Primaquine or other 8-aminoquinolines for reducing *Plasmodium falciparum* transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 2;(2):CD008152. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. World Health Organization. Rectal artesunate for pre-referral treatment of severe malaria. Oct 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
95. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):165-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Sumawinata IW, Bernadeta, Leksana B, et al. Very high risk of therapeutic failure with chloroquine for uncomplicated *plasmodium falciparum* and *P vivax* malaria in Indonesian Papua. *Am J Trop Med Hyg.* 2003 Apr;68(4):416-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. John GK, Douglas NM, von Seidlein L, et al. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: a critical review of the literature. *Malar J.* 2012 Aug 17;11:280. [Texto completo](#) [Resumo](#)

98. Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 26; (10):CD004389. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. World Health Organization. Testing for G6PD deficiency for safe use of primaquine in radical cure of *P. vivax* and *P. ovale*. Oct 2016 [internet publication].
100. Hill DR, Baird JK, Parise ME, et al. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Sep;75(3):402-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis*. 2007 Feb;7(2):93-104. [Resumo](#)
102. Moore KA, Simpson JA, Scoullar MJL, et al. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Nov;5(11):e1101-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Cates JE, Unger HW, Briand V, et al. Malaria, malnutrition, and birthweight: a meta-analysis using individual participant data. *PLoS Med*. 2017 Aug 8;14(8):e1002373. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Newman RD, Parise ME, Slutsker L, et al. Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in *Plasmodium falciparum*-endemic sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2003 Jun;8(6):488-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States). Part 3: alternatives for pregnant women and treatment of severe malaria. Apr 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
106. Ballard SB, Salinger A, Arguin PM, et al. Updated CDC recommendations for using artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in pregnant women in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Apr 13;67(14):424-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Kovacs SD, van Eijk AM, Sevene E, et al. The safety of artemisinin derivatives for the treatment of malaria in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 8;11(11):e0164963. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Peki D, Ampromfi AA, Tinto H, et al; PREGACT Study Group. Four artemisinin-based treatments in African pregnant women with malaria. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):913-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine for the prevention of malaria in pregnancy. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):928-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Desai M, Gutman J, L'lanziva A, et al. Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2015 Dec 19;386(10012):2507-19. [Resumo](#)

111. Burger RJ, van Eijk AM, Bussink M, et al. Artemisinin-based combination therapy versus quinine or other combinations for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the second and third trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Nov 12;3(1):ofv170. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Mavoko HM, Nabasumba C, da Luz RI, et al. Efficacy and safety of re-treatment with the same artemisinin-based combination treatment (ACT) compared with an alternative ACT and quinine plus clindamycin after failure of first-line recommended ACT (QUINACT): a bicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2017 Jan;5(1):e60-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Gil JP, Krishna S. pfmdr1 (*Plasmodium falciparum* multidrug drug resistance gene 1): a pivotal factor in malaria resistance to artemisinin combination therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 Jun;15(6):527-43. [Resumo](#)
114. World Health Organization. Status report on artemisinin and ACT resistance. Apr 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
115. Imwong M, Hien TT, Thuy-Nhien NT, et al. Spread of a single multidrug resistant malaria parasite lineage (PfPailin) to Vietnam. *Lancet Infect Dis*. 2017 Oct;17(10):1022-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al; FEAST Trial Group. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2483-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, et al. The effect of chloroquine dose and primaquine on *Plasmodium vivax* recurrence: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Sep;18(9):1025-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, et al. Single-dose tafenoquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2019 Jan 17;380(3):215-228. [Resumo](#)
119. Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, et al. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2019 Jan 17;380(3):229-241. [Resumo](#)
120. West African Network for Clinical Trials of Antimalarial Drugs (WANECAM). Pyronaridine-artesunate or dihydroartemisinin-piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomised, multicentre, open-label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1378-1390. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Pryce J, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 8;1:CD006404. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):31-45. [Resumo](#)
123. World Health Organization Regional Office for Africa. News: Ghana, Kenya and Malawi to take part in WHO malaria vaccine pilot programme. Apr 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)

124. Sissoko MS, Healy SA, Katile A, et al. Safety and efficacy of PfSPZ vaccine against *Plasmodium falciparum* via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomised, double-blind phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017 May;17(5):498-509. [Resumo](#)
125. Ishizuka AS, Lyke KE, DeZure A, et al. Protection against malaria at 1 year and immune correlates following PfSPZ vaccination. *Nat Med*. 2016 Jun;22(6):614-23. [Resumo](#)
126. Sulyok M, Rückle T, Roth A, et al. DSM265 for *Plasmodium falciparum* chemoprophylaxis: a randomised, double blinded, phase 1 trial with controlled human malaria infection. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):636-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. McCarthy JS, Lotharius J, Rückle T, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and activity of the novel long-acting antimalarial DSM265: a two-part first-in-human phase 1a/1b randomised study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):626-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Deye GA, Miller RS, Miller L, et al. Prolonged protection provided by a single dose of atovaquone-proguanil for the chemoprophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria in a human challenge model. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 15;54(2):232-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Leshem E, Meltzer E, Stienlauf S, et al. Effectiveness of short prophylactic course of atovaquone-proguanil in travelers to sub-saharan Africa. *J Travel Med*. 2014 Mar-Apr;21(2):82-5. [Resumo](#)
130. Winters RA, Murray HW. Malaria - the mime revisited: fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital. *Am J Med*. 1992 Sep;93(3):243-6. [Resumo](#)
131. Behrens RH, Curtis CF. Malaria in travellers: epidemiology and prevention. *Br Med Bull*. 1993 Apr;49(2):363-81. [Resumo](#)
132. White NJ. Not much progress in the treatment of cerebral malaria. *Lancet*. 1998 Aug 22;352(9128):594-5. [Resumo](#)
133. Bruneel F, Tubach F, Corne P, et al. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One*. 2010 Oct 8;5(10):e13236. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Checkley AM, Smith A, Smith V, et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ*. 2012 Mar 27;344:e2116. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Sypniewska P, Duda JF, Locatelli I, et al. Clinical and laboratory predictors of death in African children with features of severe malaria: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2017 Aug 3;15(1):147. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. English M, Waruiru C, Amukoye E, et al. Deep breathing in children with severe malaria: indicador of metabolic acidosis and poor outcome. *Am J Trop Med Hyg*. 1996 Nov;55(5):521-4. [Resumo](#)
137. Lon C, Spring M, Sok S, et al. Blackwater fever in an uncomplicated *Plasmodium falciparum* patient treated with dihydroartemisinin-piperaquine. *Malar J*. 2014 Mar 14;13:96. [Texto completo](#) [Resumo](#)

138. Val F, Machado K, Barbosa L, et al. Respiratory complications of Plasmodium vivax malaria: systematic review and meta-analysis. Am J Trop Med Hyg. 2017 Sep;97(3):733-43. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
-

Imagens



84

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na

versão digital mais recente disponível online. Para saber mais sobre a versão mais recente disponível, consulte a monografia do BMJ Best Practice em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

Biblioteca de Imagens dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)/Mary F Adams, MA, MS; usado com permissão

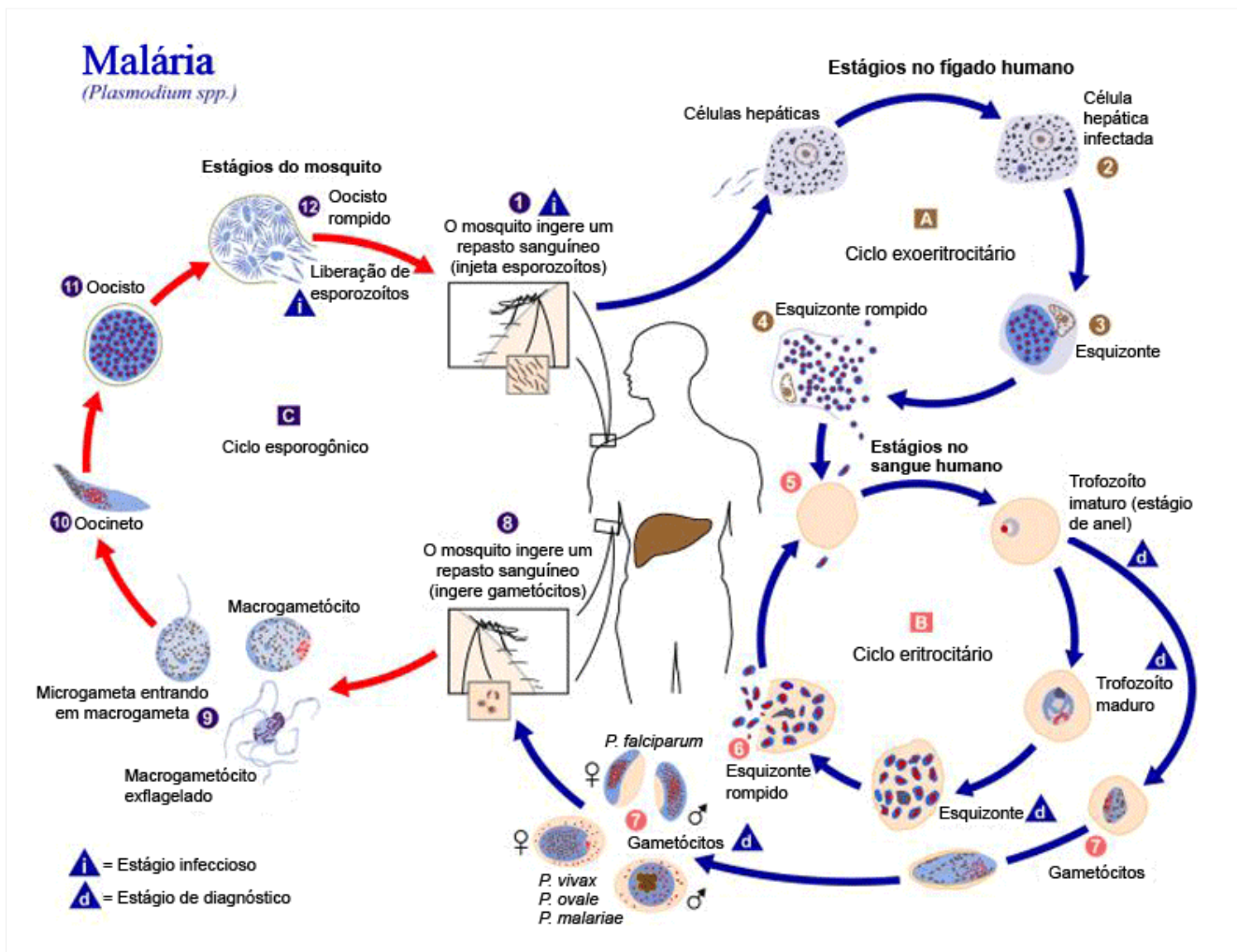


Figura 2: Ilustração do ciclo de vida de parasitas do gênero *Plasmodium*, que são os agentes causadores da malária

Biblioteca de Imagens dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças/Alexander J da Silva, PhD/Melanie Moser; usado com permissão

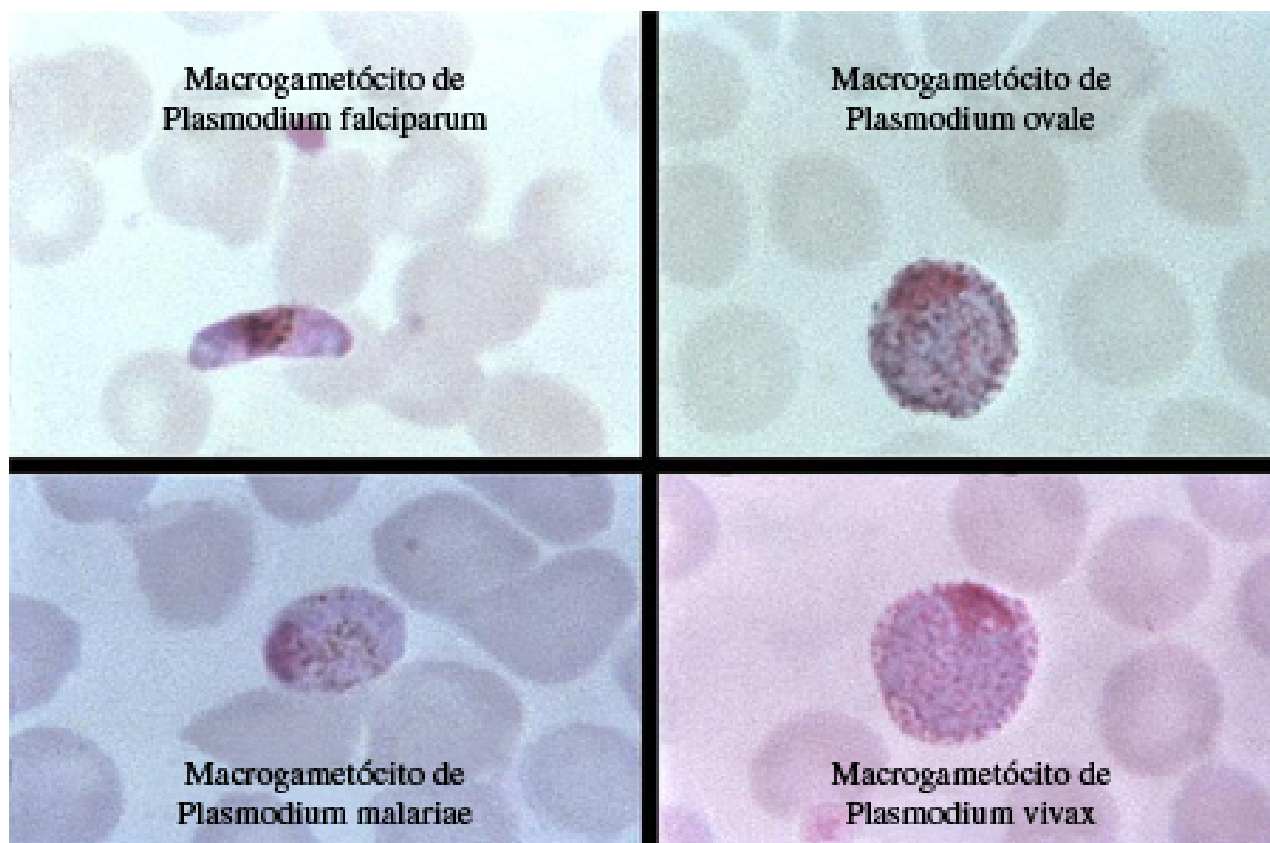


Figura 3: Lâmina corada por Giemsa revelando gametócitos de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium vivax*

Biblioteca de Imagens dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC); usado com permissão

Trofozoíto em forma de anel

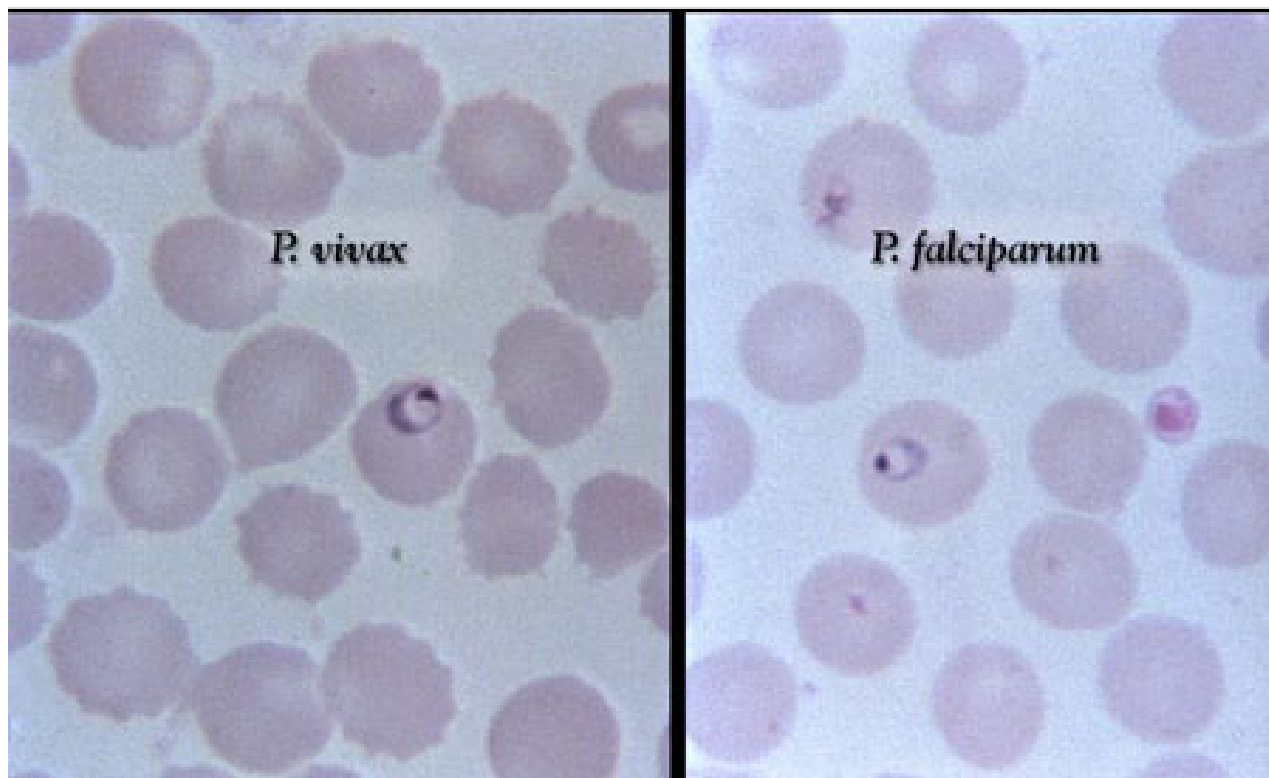


Figura 4: Micrografias de esfregaços delgados corados por Giemsa mostrando trofozoítos em forma de anel do Plasmodium vivax e do Plasmodium falciparum

Biblioteca de Imagens dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)/Steven Glenn, Laboratory & Consultation Division; usado com permissão

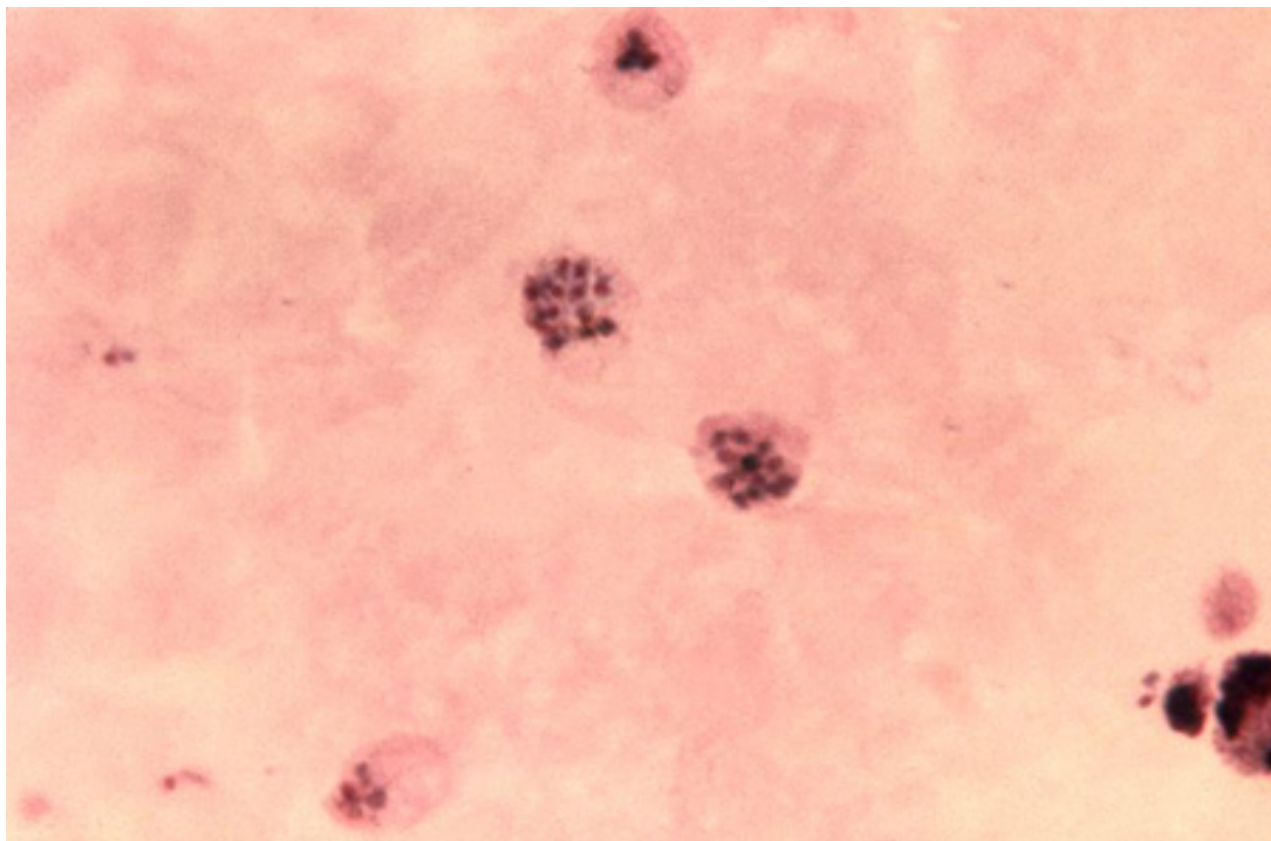


Figura 5: Micrografia de esfregaço espesso corado por Giemsa mostrando dois esquizontes do Plasmodium vivax maduros contendo merozoítos

Biblioteca de Imagens dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC); usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Feb 05, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Ron Behrens, MD, FRCP

Consultant in Tropical and Travel Medicine

Hospitals for Tropical Diseases, Senior Lecturer, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

DIVULGAÇÕES: RB is on the advisory board of Sigma Tau and on the Public Health England advisory committee for malaria prevention. His employer has received research payments from Sigma Tau. RB is an author of a number of references cited in this topic.

// Reconhecimentos:

Dr Ron Behrens would like to gratefully acknowledge Mariyam Mirfenderesky, Dr Signe Maj Sorensen, Dr Joanna Allen, Dr Simon Warren, and Dr Behzad Nadjm, previous contributors to this topic. MM, SMS, JA, and SW declare that they have no competing interests. BN is an author of a reference cited in this topic.

// Colegas revisores:

Blaise Genton, MD

Professor

Head of the Travel Clinic, Consultant of Tropical and Travel Medicine, University Hospital, Project leader, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

DIVULGAÇÕES: BG has received a research grant from Novartis Pharma to assess the impact of the introduction of artemether-lumefantrine (Novartis) as first-line treatment for uncomplicated malaria on mortality of children under 5 years old in 2 districts in Tanzania and travel grants from Novartis Pharma to present the results of the study above. BG is an author of a reference cited in this topic.

David Sullivan, MD

Associate Professor

Malaria Research Institute and Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: DS has received royalties from antigen provision for a diagnostic test to Inverness. DS with Johns Hopkins University has patents on diagnostic tests that do not require blood.

Walther H. Wernsdorfer, MD

Professor

Institute of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

DIVULGAÇÕES: WHW declares that he has no competing interests.