



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Lita Lay Freitas

Eficácia da associação de arteméter e lumefantrina no tratamento da malária
por *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina em Timor Leste

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Lita Lay Freitas

Eficácia da associação de arteméter e lumefantrina no tratamento da malária
por *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina em Timor Leste

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Farmacologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Daniel Moura

Abril, 2010

FMUP

Nome: Lita Lay Freitas

Endereço electrónico: litalay@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Eficácia da associação de arteméter e lumefantrina no tratamento da malária por Plasmodium falciparum resistente à cloroquina em Timor Leste

Nome completo do Orientador:

Prof. Daniel Filipe de Lima Moura

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2009/2010

Designação da área do projecto de opção:

Farmacologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2010

Assinatura: Lita Lay Freitas

Eu, Lita Lay Freitas, abaixo assinado, nº mecanográfico 020801217, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2010

Assinatura: Lita Lay Freitas

Eficácia da associação de arteméter e lumefantrina no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina em Timor Leste

Revisão

Efficacy of combination of artemether and lumefantrine in the treatment of falciparum malaria resistant to chloroquine in Timor Leste

Review

* Freitas, Lita Lay

* Aluna do 6º ano de Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Agradecimentos

- A Deus, pela sua infinita Graça.

- Ao Prof. Daniel Moura, pela sua bondade e generosidade em me ter orientado e ajudado a realizar este trabalho. Pela sua disponibilidade, paciência, atenção, ensinamentos, dedico-lhe estas palavras de agradecimentos muito sentidas.

- Ao Ministério de Saúde da República Democrática de Timor Leste, especialmente sr. Johanes Don Bosco e sra. Maria Mota pela disponibilização e fornecimentos de dados sobre a malária em Timor Leste.

- A todas as minhas amigas, a quem socorria sempre que precisava, especialmente, Isabel Paiva, Joana Barros, Didina Coelho, Floriati Octaviana e Jacinta vaz, que com muita amizade me têm ajudado nas revisões e correcção do trabalho. Agradeço pela vossa amizade.

Contagem de palavras

Resumo: 207

Abstract: 189

Texto: 3744

Eficácia da associação de arteméter e lumefantrina no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina em Timor Leste

ÍNDICE

RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUÇÃO.....	4
1. Ciclo de vida da parasita.....	4
2. Diagnóstico da malária.....	5
3. <i>Plasmodium falciparum</i> resistente à cloroquina.....	6
RELATO DA EXPERIÊNCIA DA INTRODUÇÃO DE ARTEMÉTER E LUMEFANTRINA EM TIMOR LESTE.....	9
1. Situação da malária em Timor Leste.....	9
2. Os antimaláricos aos quais <i>Plasmodium falciparum</i> é resistente em Timor Leste.....	11
3. Vectores da malária em Timor Leste.....	12
4. Estratégia de controlo da malária em Timor Leste.....	12
CONCLUSÕES DA EXPERIÊNCIA DE TIMOR LESTE.....	14
REFERÊNCIAS.....	15
TABELAS.....	20
FIGURAS.....	21
ANEXO.....	25
1. Protocolo do tratamento da malária em Timor Leste.....	25

RESUMO

A malária é uma das principais doenças em Timor Leste. O *Plasmodium falciparum* é a espécie da malária predominante e apresenta altos níveis de resistência à cloroquina. A resistência cruzada com a sulfadoxina+pirimetamina também é comum. O recente desenvolvimento dos derivados da artemisinina trouxe uma mudança completa no tratamento da malária. A terapêutica combinada à base de artemisinina é actualmente recomendada como de primeira linha contra o *Plasmodium falciparum* em todos os países onde a doença é endémica. Este relatório é uma breve descrição da evolução temporal das mortes relacionadas com a malária após a introdução da combinação fixa do tratamento oral com arteméter e lumefantrina em Timor Leste. Em apenas um ano foi obtida uma redução drástica da mortalidade de 5,73 para 2,87 por 100000 habitantes. Contudo, a redução da morbidade não foi ainda alcançada. A implantação do tratamento com arteméter e lumefantrina tem sido organizada no âmbito das medidas para melhorar o diagnóstico, para proteger os grupos mais vulneráveis da picada do mosquito e para o controlo dos vectores esperando-se que tragam uma redução na prevalência da malária no futuro próximo.

Título abreviado: Arteméter e lumefantrina em Timor Leste

Palavras chave: malária; *Plasmodium falciparum*; Timor Leste; cloroquina; sulfadoxina e pirimetamina; arteméter e lumefantrina.

ABSTRACT

Malaria is a leading disease in Timor Leste. *Plasmodium falciparum* is the predominant malaria species and show high levels of resistance to chloroquine. Cross-resistance to sulfadoxine+pyrimethamine is also common. The recent development of artemisinin derivatives brought a complete change in the treatment of malaria. The artemisinin-based combination therapy is now the recommended first-line drug treatment against *Plasmodium falciparum* in all countries with endemic disease. This report is a brief account of the temporal trends in malaria-related deaths following the introduction of the oral treatment with a fixed combination of arthemeter and lumefantrine in Timor Leste. In one year a drastic reduction of mortality from 5.73 down to 2.87 per 100000 was obtained. However no reduction in the morbidity has yet been achieved. Deployment of the antimalarial treatment has been organized in connection with measures to improve diagnosis, to protect the most vulnerable groups from the mosquito-biting and to control the vector. They are expected to bring a reduction in malaria prevalence in the near future.

Running title: Artemeter and lumefantrine in Timor Leste

Key words: malaria; *Plasmodium falciparum*; East Timor; chloroquine; sulfadoxine and pyrimethamine; artemether and lumefantrine.

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença parasitária causada pelo protozoário do género *Plasmodium*, que é transmitido aos seres humanos por picadas do mosquito fêmea do género *Anopheles*.¹ É uma das causas “mais preocupantes” de morbidade e mortalidade nas crianças e adultos de todas as idades em todo o mundo, principalmente nos países tropicais.²⁻⁵

Há cerca de 380 espécies de *Anopheles* descritas, das quais apenas 60 transmitem a malária e mais de 120 espécies de *Plasmodium*, das quais apenas 4 causam infecção no Homem: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium malariae*. O *Plasmodium knowlensi*, espécie confinada ao macaco, também tem sido implicada na doença humana.^{1,2,6}

Estima-se que na população mundial em risco de 3,3 biliões de pessoas, ocorrem cerca de 247 milhões de casos de malária por ano. Destes, mais de 1 milhão são mortais, principalmente entre as crianças com idade inferior aos 5 anos.⁷ Segundo o “Malaria Annual Report 2008”, a malária mata uma criança em cada 30 segundos, isto é, morre mais de 2500 por dia. Além disso, é a causa de baixo peso dos recém-nascido em cerca de 20% dos nascimentos.⁸ A maioria das infecções é causada por *Plasmodium falciparum*, que foi responsável por 230 milhões de casos em 2006, ou seja 91% do total e, em segundo lugar, por *Plasmodium vivax*.^{4,5,7}

As razões apontadas para o recrudescimento recente da malária, foram o aumento da resistência do parasita aos antimaláricos, o aumento da resistência do vector *Anopheles* aos insecticidas e o aumento dos viajantes internacionais às zonas endémicas.³

1. Ciclo de vida da parasita³

O ciclo de vida da parasita tem duas fases, uma exoeritrocítica e outra eritrocítica.

1. Fase exoeritrocítica

A infecção humana por *Plasmodium* ocorre pela transmissão de esporozoítos através da picada por mosquitos fêmea do género *Anopheles* infectados. Alguns dos esporozoítos da corrente sanguínea penetram nos hepatócitos do hospedeiro humano e dividem-se. No caso da infecção por *Plasmodium falciparum* formam-se esquizontes que podem originar milhares de merozoítos. Na infecção por

Plasmodium vivax e *Plasmodium ovale*, alguns parasitas permanecem quiescentes no fígado na forma de hipnozoítos e podem causar manifestações clínicas tardias e recidivas. Esta fase hepatocitária é assintomática.

2. Fase eritrocítica

Após 6 a 16 dias os esquizontes rompem-se em milhares de merozoítos que invadem a corrente sanguínea, e entram nos eritrócitos, interagindo com as proteínas específicas da membrana celular eritrocítica. Dentro dos eritrócitos, os merozoítos tomam a forma de anel e convertem-se em trofozoítos que amadurecem em esquizontes eritrocíticos (forma assexuada). Os merozoítos recém-formados por rotura destes esquizontes são libertados dos eritrócitos, e podem infectar novos eritrócitos. Alguns merozoítos diferenciam-se em gametócitos fêmeas e machos (formas sexuadas) que circulam na corrente sanguínea sem provocar sintomas e passam por hematofagia para o mosquito *Anopheles* onde formam esporozoítos que migram para as glândulas salivares do mosquito e podem reinfectar o hospedeiro humano.

2. Diagnóstico da malária

O diagnóstico da malária baseia-se nos exames clínico e laboratoriais. Os sintomas da malária são inespecíficos e consistem geralmente em cefaleias, astenia, artralgias, mialgias, febre, mal-estar, calafrios, queixas gastrointestinais (desconforto abdominal, náuseas e vômitos). Os doentes com suspeita de malária aguda devem ser avaliados com urgência porque se o tratamento for tardio, a carga parasitária continua a aumentar e pode resultar em malária grave, sobretudo nas infecções por *Plasmodium falciparum*. A malária grave manifesta-se habitualmente por sintomas neurológicos cerebrais, acidose metabólica, anemia grave, hipoglicemia, insuficiência renal aguda e edema agudo pulmonar. Todos os casos de malária suspeitos clinicamente requerem exames e confirmação laboratorial.²

O exame microscópico de esfregaço sanguíneo periférico fino e espesso continua a ser o exame essencial (“*gold-standard*”) para o diagnóstico da malária.^{9,10,11} Este exame permite a determinação de espécies de *Plasmodium*, a quantificação da parasitemia e a monitorização da

resposta à terapêutica. É um exame simples, barato, fiável, mas requer um microscopista experiente.⁹

O Teste Rápido de Diagnóstico (RDT, *Rapid Diagnostic Test*) é um exame para a detecção da infecção por *Plasmodium falciparum* que se baseia na reacção de antígenos da proteína 2 rica em histidina do *Plasmodium falciparum* (HRP-2) e da desidrogenase do lactato específica do *Plasmodium falciparum* (pLDH). Usa-se em muitos países em situações em que não existem microscópios de luz. É um teste rápido, simples de realizar e de interpretar. Portanto, não requer pessoas experientes no laboratório.¹² A sensibilidade e especificidade do RDT para o *Plasmodium falciparum* são, respectivamente, de 80-96% e 90-100%.^{11,12,13} Todavia, é um exame caro e que necessita de controlo de qualidade. O RDT não é sensível nem específico para o *Plasmodium não falciparum*.¹⁴

Os testes serológicos são úteis para estudos epidemiológicos ao passo que as técnicas de biologia molecular são apropriadas para os laboratórios de investigação, pois permitem identificar o desenvolvimento de resistência aos antimaláricos. São úteis também para identificar espécies de malária e quantificar a densidade parasitária com baixa parasitemia. Contudo, a escolha de métodos diagnóstico da malária depende da necessidade urgente de diagnóstico, da endemia, da experiência dos técnicos, da eficácia dos profissionais de saúde e dos recursos financeiros.⁹

3. *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina

A resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina tornou-se o maior problema da saúde pública a nível mundial. A cloroquina foi descoberta em 1934 por Hans Andersag em Wuppertal-Elberfeld e a partir de 1946 o seu uso terapêutico espalhou-se rapidamente a toda a parte do mundo onde a malária é endémica.¹⁵

O mecanismo de acção da cloroquina ainda não está bem estudado, mas pensa-se que é a inibição da polimerização do heme em hemozoína.¹ Durante a fase eritrocítica do *Plasmodium*, os trofozoítos acumulam grandes quantidades de hemoglobina no seu vacúolo de digestão e degradam-na em hematina, que é muito tóxica para o parasita a quem pode causar aumento da permeabilidade e lesões das membranas, conduzindo eventualmente à lise celular. O *Plasmodium* possui um mecanismo enzimático de destoxificação celular da hematina que consiste na polimerização de heme num cristal

inerte (hemozoína). Pensa-se que a cloroquina se liga ao oxodímero de gama hematina e se deposita na superfície dos cristais, impedindo assim a destoxificação de heme e originando a morte dos parasitas.¹⁵

A resistência do parasita à cloroquina é causada pela redução da concentração de cloroquina intracelular no vacúolo digestivo da parasita.^{16,17} O mecanismo que explica este fenómeno não está bem estudado, mas tem sido associado a alterações do pH nos lisossomas, à redução do influxo ou ao aumento do efluxo de cloroquina para os vacúolos da parasita.¹⁸ A resistência da cloroquina tem sido associado a várias mutações dos genes do *Plasmodium falciparum*, entre os quais os genes que codificam a proteína transportadora da cloroquina do *Plasmodium falciparum* resistente (PfCRT, *Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter*).¹⁹

Os primeiros casos de resistência foram relatados em 1957 na fronteira entre a Tailândia e o Camboja e na Colômbia. Em 1978, foram encontrados pela primeira vez casos de resistência em África e desde então, foi-se espalhando por quase todo o mundo.¹⁷

Em 1973, a Tailândia foi o primeiro país que substituiu a cloroquina como antimalárico de primeira linha, seguida mais tarde por outros países da Ásia e América do Sul, em 1993, África, começando no Malawi.^{17,20}

Actualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o uso da terapêutica de combinação baseada na artemisinina (*artemisinin-based combination therapy*, ACT) para tratamento da malária não complicada em áreas de resistência a múltiplos fármacos. A artemisinina e os seus derivados (arteméter, artesunato, artemotil, di-hidroartemisinina) produzem o rápido desaparecimento da parasitemia e a rápida resolução da sintomatologia. Actualmente são recomendadas as seguintes combinações: arteméter+lumefantrina; artesunato+amodiaquina; artesunato+mefloquina; artesunato+sulfadoxina+pirimetamina.² O tratamento a curto prazo, em monoterapia, com preços acessíveis, eficaz e bem tolerado, são critérios do tratamento ideal. O arteméter+lumefantrina preenche muitos destes critérios e tem sido incluída na lista-modelo dos medicamentos essenciais da OMS. O Coartem® é um comprimido co-formulado contendo 20 mg de arteméter e 120 mg de lumefantrina. O arteméter é um derivado da artemisinina e é absorvido e transformado rapidamente no metabolito activo, di-hidroartemisinina.

A lumefantrina é um análogo da halofantrina, que pertence ao grupo dos arilaminoalcoóis antimaláricos. Tem absorção lenta e o seu pico de concentração ocorre 6 horas após a administração oral. A sua absorção está aumentada na presença de ácidos gordos. O regime recomendado de Coartem® é 6 doses, duas vezes/dia durante 3 dias.^{2,21}

Jane Achan et al. (2009) compararam a eficácia entre a quinina e o arteméter+lumefantrina para o tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* não complicada na criança e demonstraram que a taxa de cura foi de 96% com arteméter+lumefantrina e 64% com quinina. A aderência média foi de 94.5% com arteméter+lumefantrina e 85.4% com quinina.²²

Noutro estudo comparado não se encontraram diferenças significativas de eficácia e de tolerabilidade entre o arteméter+lumefantrina e o artesunato+amodiaquina para o tratamento da malária não complicada. A taxa de cura do arteméter+lumefantrina e do artesunato+amodiaquina é de 90%, mas a eficácia do arteméter+lumefantrina é menor se houver atraso no início do tratamento.²³

O sucesso da terapêutica depende em parte da adesão ao tratamento. Um estudo de 2004 mostrou que a falta de educação formal é o factor principal de não adesão ao tratamento da malária. A idade não está associada à falta de adesão ao tratamento. A educação é fundamental para que os doentes compreendam as instruções dadas na consulta, no folheto dos medicamentos e para melhorar a qualidade da relação médico-doente.²⁴

Vários estudos demonstraram que a substituição de cloroquina e sulfadoxina+pirimetamina por ACT diminui a morbidade e a mortalidade associada à malária.^{2,25,26,27}

Tem sido sugerido que há uma associação entre a emergência de resistência à artemisinina do *Plasmodium falciparum* e a mutação S769N na ATPase6. Recomenda-se uma vigilância da sensibilidade in vivo e in vitro e a monitorização dos marcadores moleculares associado a resistência a vários componentes do ACT.²⁸ Não tem havido fracassos de tratamento por resistência de *Plasmodium falciparum* aos derivados da artemisinina mas há casos de fracasso de tratamento com arteméter+lumefantrina, que resultaram da fraca absorção da lumefantrina.²⁹

RELATO DA EXPERIÊNCIA DA INTRODUÇÃO DE ARTEMÉTER E LUMEFANTRINA EM TIMOR LESTE

1. Situação da malária em Timor Leste

O número total da população de Timor Leste em 2008 foi de 1,1 milhão, sendo tal o número de população em risco de malária.³⁰ A malária em Timor Leste continua a ser um dos problemas de saúde pública. É considerada uma das doenças mais prevalentes, sendo as mulheres grávidas e crianças com idade inferior a 5 anos comumente afectadas.^{31,32,33} Estas são consideradas grupos de alto risco uma vez que apresentam, respectivamente, alterações imunológicas, hormonais e imaturidade imunológica.^{2,5}

A malária surge principalmente nas áreas mais isoladas em todos os distritos do país onde o acesso ao tratamento eficaz é um caos. A maior parte de transmissão da malária ocorre na costa sul da ilha de Timor Leste. Vinte e nove dos 65 subdistritos (cerca de 30% do território) são responsáveis por quase 60% do total de casos de malária no país (Figura 1). Em 2006, os distritos de Viqueque, Lautem, Covalima e Aileu foram considerados como zonas de alto risco de transmissão da malária (Tabela 1).³³ A incidência da malária aumenta tipicamente nos meses da chuva, entre os meses de Novembro e Abril.³² Segundo os dados da Unidade Nacional de Controlo da Malária de Timor leste, a incidência da malária varia anualmente com um aumento nos meses de Fevereiro e Março nos anos 2004, 2006 e 2007, e no mês de Abril em 2005 (Figura 2).³³ Segundo a OMS, o número de casos de malária desde o ano 2000 a 2008 aumentou de 15.212 para 45.973 e a taxa de positividade dos esfregaços aumentou de 44% para 50%. Por outro lado, relatou-se um aumento de percentagem de 53% para 75% dos casos de malária atribuídos a *Plasmodium falciparum* confirmados pelo esfregaço.³⁰

Baseado nos dados colhidos da Unidade Nacional de Controlo da Malária de Timor Leste, encontraram-se até hoje apenas os 2 tipos mais frequentes de espécies, *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*.³³ Porém, em 2001 Bragonier et al. relataram o primeiro caso de *Plasmodium malariae* encontrado em seis indivíduos em distrito de Bobonaro (na zona ocidental de Timor

Leste, junto à fronteira com a Indonésia) com prevalência de 0.57%.³⁴ Não foi relatado, no entanto, nenhum caso de malária causada por *Plasmodium ovale*. Demonstraram ainda que o tipo de *Plasmodium* mais predominante é o *Plasmodium falciparum*, cuja percentagem confirmada laboratorialmente em 2007 é cerca de 74%, seguido pelo *Plasmodium vivax* com 26%. Ao longo dos diversos anos mantém-se a situação, dentro de parâmetros sensivelmente semelhantes (Figura 3). Apesar de ser pouco frequente, existem casos de malária por infecção mista (*Plasmodium falciparum* + *Plasmodium vivax*).³³

A taxa de mortalidade por malária em 2005 atingiu 8,32/100000 (Figura 4).³⁰ O problema chave que contribuiu para o aumento da mortalidade por malária foi o facto de haver resistência de *Plasmodium falciparum* aos antimaláricos convencionais, como a cloroquina e a sulfadoxina+pirimetamina.

Em Junho de 2007, o Ministério de Saúde da República Democrática de Timor Leste introduziu o novo protocolo de diagnóstico e tratamento da malária com uso do RDT e da ACT.^{31,32,33} Demonstrou-se que o arteméter com lumefantrina diminuiu rapidamente a taxa de mortalidade para 2,87/100000 (Figura 4).³⁰

Actualmente, em Timor Leste, utilizam-se dois tipos de métodos laboratoriais para diagnóstico da malária, entre eles: o exame microscópico de esfregaço sanguíneo periférico fino e espesso e o RDT.³¹

As razões apontadas para o aumento da infecção por malária recentemente, foram o aumento da resistência aos antimaláricos, o aumento da resistência do vector *Anopheles* aos insecticidas e o aumento dos viajantes internacionais às zonas endémicas.³

Perante o problema da malária provocada por *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina, desenvolveram-se terapêuticas que durante muitos anos foram apenas parcialmente satisfatórias. A introdução dos derivados da artemisinina representa um progresso farmacológico notável. Porém, torna-se necessário fazer chegar o medicamento às populações de uma forma bem organizada com medidas de diagnóstico e de profilaxia.

2. Os antimaláricos aos quais o *Plasmodium falciparum* é resistente em Timor Leste

Em Timor Leste, a resistência à cloroquina foi relatada pela primeira vez em 1980.^{35,36} Contudo, até 1999, a cloroquina continuava a ser usada como fármaco da primeira linha para a malária por *Plasmodium falciparum* não complicada.^{35,37} Um estudo realizado em 2000 no distrito de Lospalos (ponta leste de Timor) demonstrou que mais de metade dos doentes apresentaram parasitemia recorrente, indicando a resistência à cloroquina nessa região. Em resposta a tal resistência, o regime de tratamento da malária não complicada foi alterado no início do ano 2000, com a introdução de sulfadoxina+pirimetamina. Todavia, a cloroquina continua a ser usada como tratamento de primeira linha para o *Plasmodium vivax*, uma vez que este não é resistente e responde mal à sulfadoxina+pirimetamina.³⁸

A sulfadoxina+pirimetamina foi largamente usada como tratamento de primeira linha da malária não complicada resistente à cloroquina, e como tratamento preventivo intermitente da malária durante a gravidez. Verificou-se que a sulfadoxina+pirimetamina é mais eficaz que a cloroquina e a amodiaquina com taxas de eficácia de 97,3%. Em contrapartida, é menos eficaz que o arteméter+lumefantrina e o artesunato+amodiaquina, com taxas de eficácia entre os 20,8% a 28,3%.^{39,40} Um estudo de 2006 sugeriu que a sulfadoxina+pirimetamina ainda é normalmente eficaz para tratamento de malária pelo *Plasmodium falciparum* não complicado em Timor Leste. Contudo, o seu uso deve ser limitado uma vez que 80% dos parasitas podem adquirir mutações da redutase do di-hidrofolato (S108N/C59R). A sulfadoxina+pirimetamina inibe a via da síntese do folato do *Plasmodium* pela sintetase do di-hidropteroato e pela redutase do di-hidrofolato e deixa de ser eficaz se a redutase perder afinidade para a pirimetamina.⁴¹

Actualmente a sulfadoxina+pirimetamina tem vindo a ser substituída pelo arteméter+lumefantrina para o tratamento de malária por *Plasmodium falciparum*. Existem abundantes provas em relação à eficácia e à tolerabilidade da combinação arteméter+lumefantrina no tratamento da malária não complicada nas áreas onde a multi-resistência tem sido observada, como em Timor Leste, Uganda, Índia, Gana e outras zonas da África subsariana.^{22,30,42,43,44} A combinação mostrou-se eficaz na redução dos casos da malária por *Plasmodium falciparum* não complicada nestas regiões

quando comparada com a quinina. Demonstrou-se que a terapêutica de combinação de arteméter e lumefantrina é muito eficaz (Figura 4).³⁰ Quanto à resistência de arteméter+lumefantrina ao *Plasmodium falciparum*, até hoje ainda não existe nenhum estudo que tenha verificado a presença de resistência a esse fármaco em Timor Leste.³³

3. Vectores de malária em Timor Leste

A malária é transmitida pelas picadas do mosquito do género *Anopheles*. Até hoje, foram encontradas 10 espécies de *Anopheles* em Timor Leste, entre os quais *Anopheles subpictus*, *barbirostris*, *sundaicus*, *annularis*, *vagus*, *tesselatus*, *aconitus*, *kochi*, *minimus* e *maculatus*. Estas espécies de *Anopheles* habitualmente permanecem nas paredes, nos tectos e sob os móveis.

Normalmente picam o hospedeiro dentro da casa. O horário de picada de *Anopheles subpictus* é das 6 às 10 horas e das 12 às 15 horas, enquanto que, o *Anopheles barbirostris* está activo entre as 6 e as 15 horas com um pequeno pico das 16 às 17 horas. Não há dados suficientes quanto aos comportamentos de outras espécies de *Anopheles*.³³

4 Estratégia de controlo da malária em Timor Leste^{30,33}

O programa de controlo de malária em Timor Leste consiste na melhoria dos cuidados clínicos com diagnóstico correcto e tratamento imediato e eficaz, na distribuição de mosquiteiros tratados com insecticidas de longa duração aos grupos de alto risco, no controlo integrado do vector e na preparação geral da resposta à epidemia.

A substituição do protocolo clínico padrão anterior pelo novo protocolo, utilizando o RDT e a Coartem® é um dos objectivos para atingir um resultado eficaz. As razões apontadas para a falha do protocolo padrão anterior foram: presença inadequada de suporte de serviço laboratorial para diagnóstico de parasitas de malária (apenas 18 laboratórios em Timor Leste, 5 em Dili e os outros 13 nos distritos); falta de garantia da qualidade e do controlo de procedimentos nos laboratórios; e emergência de casos de resistência de *Plasmodium falciparum* à sulfadoxina+pirimetamina.

Relativamente à distribuição de mosquiteiros, até à data foram distribuídos gratuitamente

105.000 de forma a proteger os grupos de alto risco (mulheres grávidas e crianças com idade inferior aos 5 anos).

O programa de controlo de vectores já teve lugar em distritos como Covalima, Lospalos e Manatuto. Tem como objectivo identificar vectores e estudar o seu comportamento e consiste no uso de mosquiteiros tratados com insecticidas de longa duração, na pulverização residual de interiores, na gestão ambiental, no uso de larvicidas e na protecção pessoal com repelentes. Para a pulverização residual de interiores, recomenda-se o uso de insecticidas aos quais os mosquitos são susceptíveis e que devem ser administrados antes do pico de transmissão. Os insecticidas usados são a delmatrina, a permetrina, a lambda-cialotrina, o malatião e o fenitrotião. Contudo, a deltametrina e a permetrina não devem ser usados como insectidas nos mosquiteiros. Como uso de protecção pessoal estão em investigação a aplicação de óleo de *Citronella* da planta *Citronella* e a queima de folhas secas de Rucu fuik (*Ocimum sanctum*).

CONCLUSÕES DA EXPERIÊNCIA DE TIMOR LESTE

A malária é uma doença endémica que continua a ser um problema grave de saúde pública em Timor Leste. Os agentes de malária mais frequentemente encontrados são *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*, sendo *Plasmodium falciparum* o agente mais predominante e que causa mais casos de morbidade e mortalidade e que afecta comumente mulheres grávidas e crianças com idade inferior aos 5 anos. A resistência à cloroquina do *Plasmodium falciparum* representa um desafio no combate da malária em Timor Leste. Para lidar com este problema de resistência aos antimaláricos pelo *Plasmodium falciparum*, há necessidade de escolher um antimalárico mais eficaz, com preços acessíveis e bem tolerado de modo a reduzir a morbidade e a mortalidade. As terapêuticas que durante muitos anos se foram aplicando para os casos de malária foram parcialmente eficazes. A introdução recente de arteméter+lumefantrina foi um progresso notável, uma vez que reduziu a taxa mortalidade da malária causada por *Plasmodium falciparum*. Em resumo:

1. A ideia de resolver a doença provocada por malária resistente à cloroquina foi um sucesso. Este resultou do uso de RDT e arteméter+lumefantrina, diminuindo desde então, a taxa de mortalidade causada por malária falciparum.
2. Por outro lado, a organização responsável pelo controlo da malária em Timor Leste é uma organização governamental bem organizada. Tal foi comprovado por um estudo de 2009 em Timor Leste sobre o sucesso de programas de malária realizados em Timor Leste. O estudo demonstrou-se que embora as crises políticas de Timor Leste em 2006 tivessem afectado o trabalho dos programas de malária, não houve surtos de malária durante esse período de tempo.
3. Apesar da introdução de RDT e arteméter+lumefantrina diminuírem a taxa de mortalidade, a incidência da malária continua a ser alta nas áreas de alta transmissão da malária. Isto demonstra quão importante é agora o controlo sanitário.

REFERÊNCIAS

- 1- Ursos LMB, Roepe PD. Chloroquine resistance in the malarial parasite, *Plasmodium falciparum*. Med Res Rev 2002;22:465-91.
- 2- WHO Guidelines for the treatment of malaria. Disponível em: www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf. Acedido: Julho 2009.
- 3- Leder K, Weller PF. Epidemiology, pathogenesis, clinical, features, and diagnosis of malaria. Disponível em: www.uptodate.com Acedido: Julho 2009.
- 4- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria (Guidelines for Clinicians). Disponível em: http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.htm. Acedido: 2009
- 5- Leder K, Weller PF. Treatment of falciparum malaria. Disponível em: www.uptodate.com. Acedido: Julho 2009.
- 6- Singh B, Kim Sung L, Matusop A, et.al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. Lancet 2004;363:1017-24.
- 7- WHO World malaria report 2008. Disponível em: www.who.int/malaria/docs/wmr2008.pdf. Acedido: Janeiro 2010.
- 8- MMV website. Annual report 2008. Disponível em: <http://www.mmv.org>. Acedido: Dezembro, 2009.
- 9- Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. Malaria diagnosis: a brief review. Korean J Parasitol 2009;47:93-102.
- 10- Endeshaw T, Gebre T, Ngondi J, et al. Evaluation of light microscopy and rapid diagnostic test for the detection of malaria under operational field conditions: a household survey in Ethiopia. Malar J 2008;7:118-24
- 11- De Monbrison F, Gérome P, Chaulet JF, Wallon M, Picot S, Peyron F. Comparative diagnostic performance of two commercial rapid tests for malaria in a non-endemic area. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:784-6.
- 12- Iqbal J, Khalid N, Hira PR. Comparison of two commercial assays with expert microscopy for

- confirmation of symptomatically diagnosed malaria. *J Clin Microbiol* 2002;40:4675-8
- 13- Moody A, Hunt-Cooke A, Gabbett E, Chiodini P. Performance of the OptiMAL malaria antigen capture dipstick for malaria diagnosis and treatment monitoring at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Br J Haematol* 2000;109:891-4.
- 14- Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 2007;54:111-21.
- 15- Jensen M, Mehlhorn H. Seventy-five years of Resochin® in the fight against malaria. *Parasitol Res* 2009;105:609–27.
- 16- Verdier F, Le Bras J, Clavier F, Hatin I, Blayo MC. Chloroquine uptake by *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes during in vitro culture and its relationship to chloroquine resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:561-4.
- 17- Talisuna AO, Bloland P, D'Alessandro U. History, dynamics and public health importance of malaria parasite resistance. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:235-54.
- 18- Sanchez CP, Wunsch S, Lanzer M. Identification of a chloroquine importer in *Plasmodium falciparum*. Difference in import kinetics are genetically linked with the chloroquine-resistant phenotype. *J Biol Chem* 1997;272:2652-8.
- 19- Wellems TE, Plowe CV. Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001;184:770-6.
- 20- Bloland PB, Kazembe PN, Oloo AJ, Himonga B, Barat LM, Ruebush TK. Chloroquine in Africa: critical assessment and recommendations for monitoring and evaluating chloroquine therapy efficacy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health* 1998;3:543-52.
- 21- Ashley EA, Stepniewska K, Lindegårdh N, et al. Pharmacokinetic study of artemether–lumefantrine given once daily for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 2007;12:201-8.
- 22- Achan J, Tibenderana JK, Kyabayinze D, et al. Effectiveness of quinine versus artemether-lumefantrine for treating uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: randomised trial. *BMJ* 2009;339:b2763.
- 23- Kobbe R, Klein P, Adjei S, et al. A randomized trial on effectiveness of artemether-lumefantrine

- versus artesunate plus amodiaquine for unsupervised treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. *Malar J* 2008;7:261.
- 24- Fogg C, Bajunirwe F, Piola P, et al. Adherence to a six-dose regimen of artemether-lumefantrine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:525-30.
- 25- Barnes KI, Durrheim DN, Little F, et.al. Effect of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS Med* 2005;2:e330.
- 26- Bhattarai A, Ali AS, Kachur SP, et al. Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar. *PLoS Med* 2007;4:e309.
- 27- Carrara VI, Sirilak S, Thonglairuam J, et al. Deployment of early diagnosis and mefloquine-artesunate treatment of falciparum malaria in Thailand: The Tak Malaria Initiative. *PLoS Med* 2006;3:e183.
- 28- Mugittu K, Genton B, Mshinda H, Beck HP. Molecular monitoring of *Plasmodium falciparum* resistance to artemisinin in Tanzania. *Malar J* 2006;5:126.
- 29- Mizuno Y, Kato Y, Kudo K, Kano S. First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported falciparum malaria. *Jpn J Infect Dis* 2009;62:139-41.
- 30- World Health Organization: Malaria Situation in SEAR Countries, Timor-Leste. 2008. Disponível em: http://www.searo.who.int/en/Section10/Section21/Section340_4028.htm. Acedido: 2010.
- 31- Ministry of Health, Democratic Republic of Timor-Leste. Malaria Treatment Protocol, 3ª edição; 2007.
- 32- Martins JS, Zwi AB, Martins N, Kelly PM. Malaria control in Timor-Leste during a period of political instability: what lessons can be learned? *Confl Health* 2009;3:11.
- 33- Dados estatísticos da malária de Timor-Leste 2004 a 2008 fornecidos pela Unidade Nacional de Controlo da Malária do Ministério da Saúde da República Democrática de Timor Leste (Comunicação pessoal).
- 34- Bragonier R, Nasveld P, Auliffe A. Research Note: *Plasmodium malariae* in East Timor. *Southeast*

Asian J Trop Med Public Health 2002;33:689-90.

35- de Almeida A, Arez AP, Cravo PV, do Rosário VE. Analysis of genetic mutations associated with anti-malarial drug resistance in *Plasmodium falciparum* from the Democratic Republic of East Timor. Malar J 2009;8:59.

36- D'Alessandro U, Buttiëns H. History and importance of antimalarial drug resistance. Trop Med Int Health 2001;6:845-8.

37- Kolaczinski J, Webster J. Malaria control in complex emergencies: the example of East Timor. Trop Med Int Health 2003;8:48-55.

38- Ezard N, Burns M, Lynch C, Cheng Q, Edstein MD. Efficacy of chloroquine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* infection in East Timor, 2000. Acta Trop 2003;88:87-90.

39- Tekete M, Djimde AA, Beavogui AH, et al. Efficacy of chloroquine, amodiaquine and sulphadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: revisiting molecular markers in an area of emerging AQ and SP resistance in Mali. Malar J 2009;8:34.

40- Faucher JF, Aubouy A, Adeothy A, et al. Comparison of sulfadoxine-pyrimethamine, unsupervised artemether-lumefantrine, and unsupervised artesunate-amodiaquine fixed-dose formulation for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Benin: A randomized effectiveness noninferiority trial. J Infect Dis 2009;200:57-65.

41. Burns M, Baker J, Auliff AM, Gatton ML, Edstein MD, Cheng Q. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in East Timor. Am J Trop Med Hyg 2006;74:361-6.

42- Valecha N, Srivastava P, Mohanty SS, et al. Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine in uncomplicated falciparum malaria in India. Malar J 2009;8:107.

43. Adjei GO, Kurtzhals JA, Rodrigues OP, et al. Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow up. Malar J 2008;7:127.

44- Elamin SB, Awad AI, Eltayeb IB, et al. Descriptive study on the efficacy of artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Sudan. Eur J Clin

Pharmacol 2009;66:231-7.

Tabela 1- Número de casos da malária por distritos em 2006

Distritos	Total da população	Casos clínicos	Casos confirmados	Total de casos de malária	Taxa de morbilidade (/1000 população)
Aileu	39840	17170	3024	20194	507
Ainaro	57919	4812	268	5080	88
Baucau	112937	11089	125	11214	99
Bobonaro	88976	6859	678	7537	85
Covalima	60416	20939	8986	29925	495
Dili	181199	18283	10735	29018	160
Ermera	111423	11143	1583	12726	114
Lautem	62049	24652	4541	29193	470
Liquiça	59463	8480	826	9306	157
Manatuto	41666	7222	1896	9118	219
Manufahe	47774	8511	97	8608	180
Oecuse	63203	5799	1328	7127	113
Viqueque	71749	39691	4182	43873	611
Total	998613	184650	38269	222919	223

Adaptado de 33.

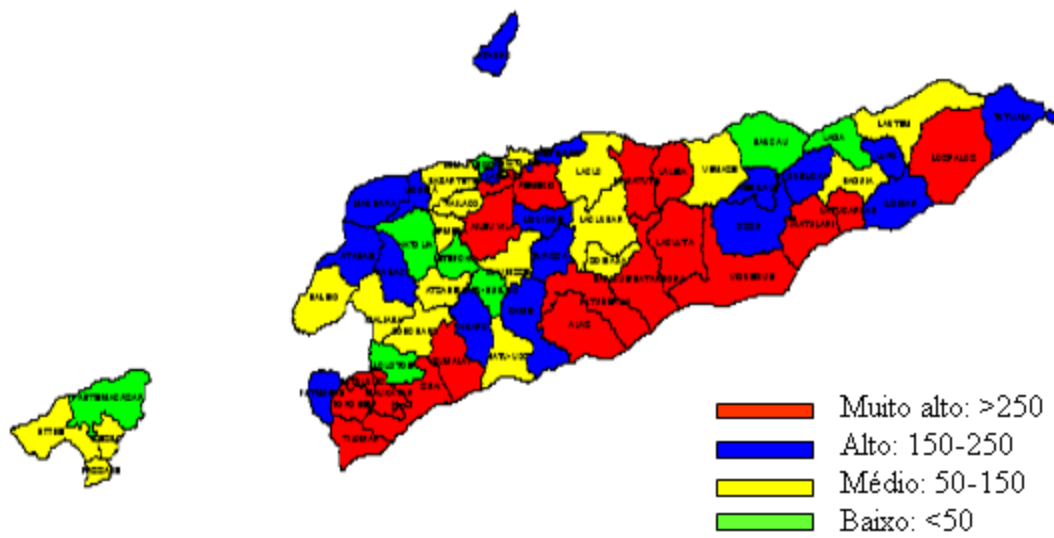


Figura 1- Microestratificação de incidência da malária (/1000 população) baseado nos dados em 2006

Adaptado de 33.

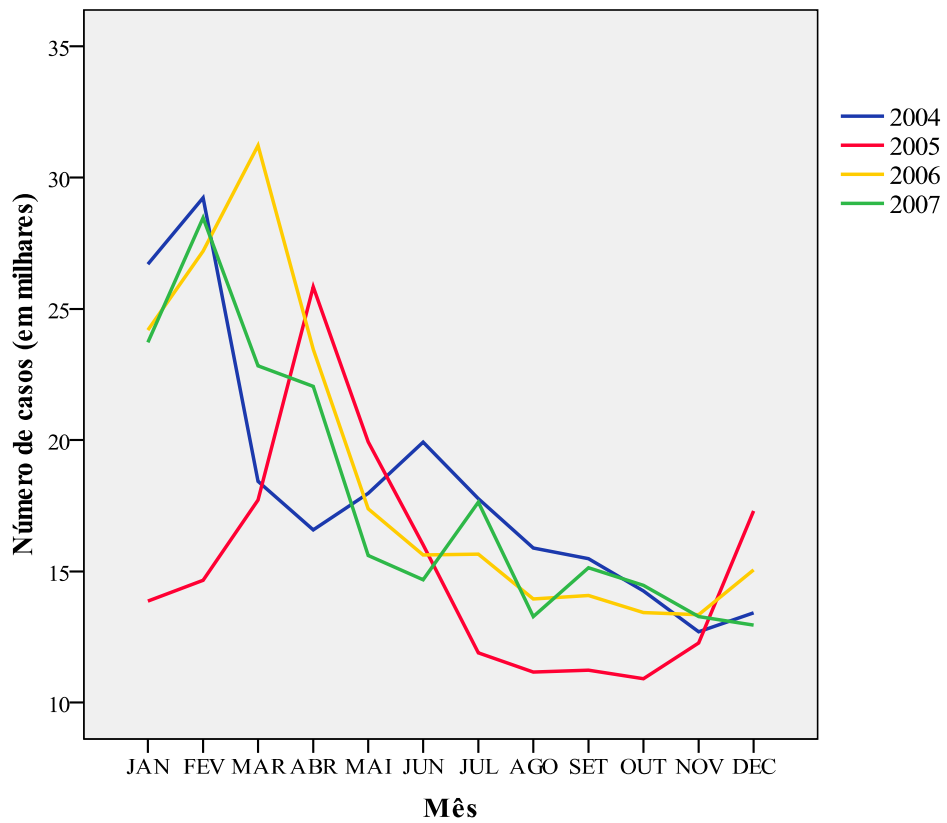
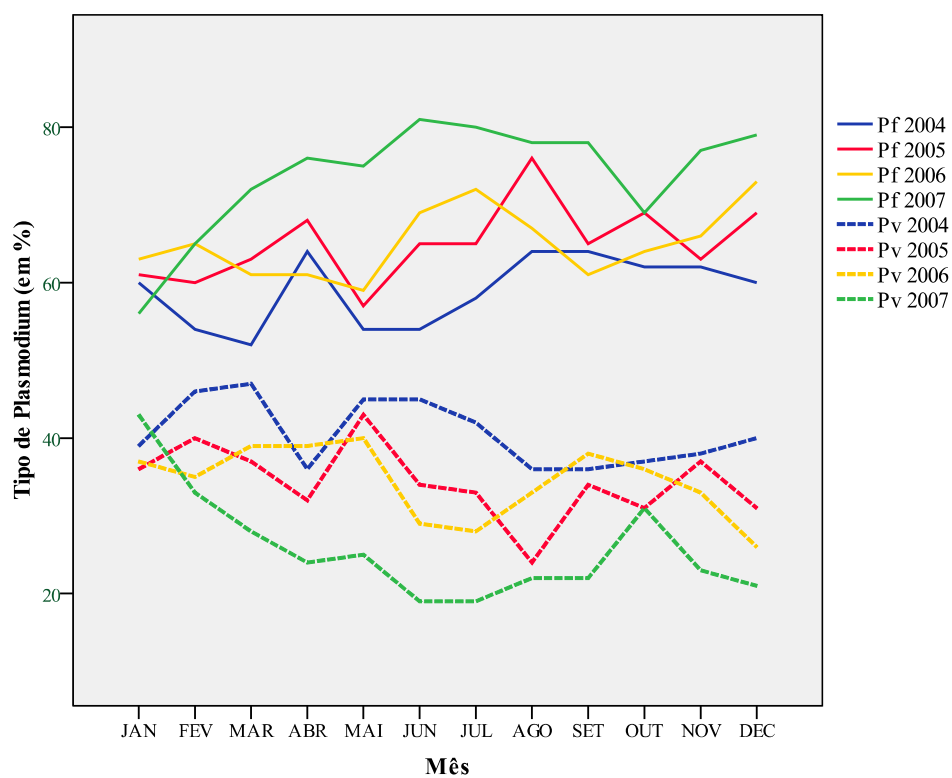


Figura 2- Variação anual da incidência da malária nos anos de 2004 a 2007

Adaptado de 33.



Pf- Plasmodium falciparum; Pv- Plasmodium vivax

Figura 3- Variação anual do tipo de *Plasmodium* predominante na malária, para os anos de 2004 a 2007.

Adaptado de 33.

Distribuição da Mortalidade registada por Malária em Timor Leste entre 2004-2008

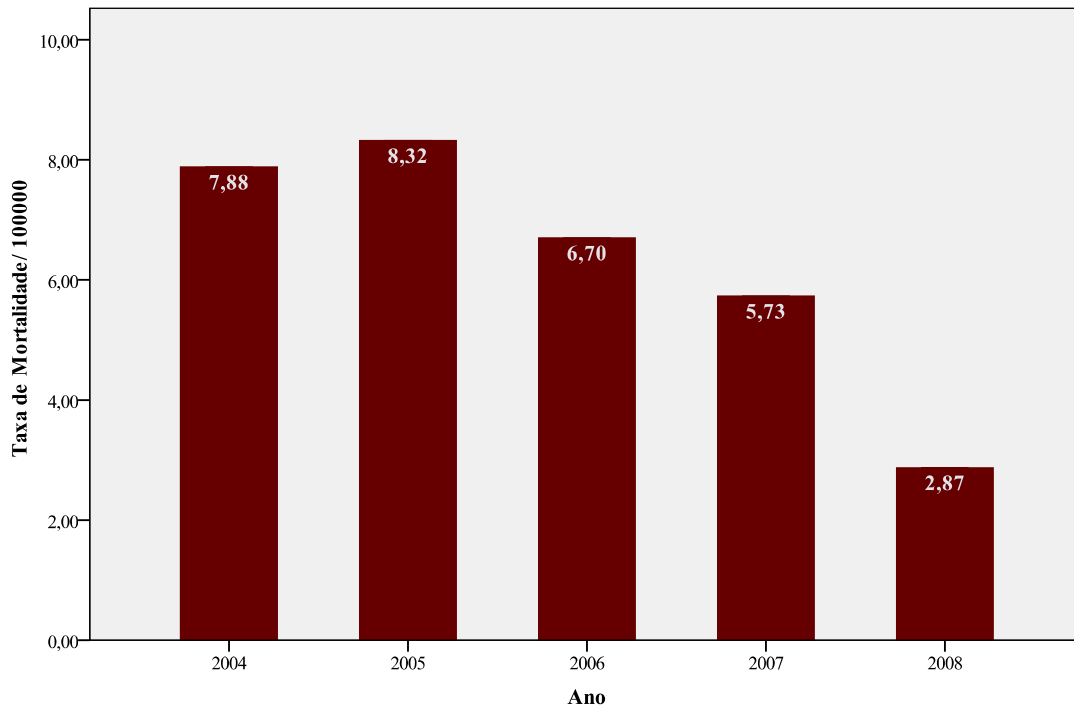


Figura 4- Taxa de mortalidade por malária (/100000) em Timor Leste
Adaptado de 30.

ANEXO

1. Protocolo de tratamento da malária em Timor Leste

Sendo assim, para tratamento da malária em Timor Leste, utiliza-se o protocolo que foi introduzido em Junho de 2007. Segundo o protocolo, o tratamento da malária consiste em:

Tratamento do *Plasmodium falciparum* em Timor Leste ³¹

1. Tratamento da malária não complicada

Clinicamente, a malária falciparum não complicada é caracterizada como febre e qualquer um dos seguintes sintomas: cefaleias, artralgias, mialgias, sensação de frio e tremor, anorexia, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, esplenomegalia.

Segundo o protocolo do tratamento da malária de Timor Leste, o tratamento é feito após a confirmação por microscópio de luz ou RDT. Se o exame ou o teste for positivo para o *Plasmodium falciparum* e para uma infecção mista (*Plasmodium falciparum* e *vivax*) trata-se com blisters de Coartem® (arteméter 20 mg/lumefantrina 20 mg) em dose ajustada à idade do doente. No caso de criança com peso inferior a 5 kg ou idade inferior aos 4 meses, o Coartem® é contra-indicado; trata-se, portanto, com outro regime. Além disso, o paracetamol poderá ser dado para aliviar dores e febre se a facilidade de diagnóstico parasitológico estiver indisponível e e referencia-se, desde logo, para as unidades de saúde com meios de diagnóstico parasitológico.

O Coartem® está contra-indicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade a qualquer das substâncias activas do Coartem®.
- Insuficiência hepática e renal grave.
- Malária grave.
- História familiar de prolongamento congénito do intervalo Qtc, morte súbita, história sintomática de arritmia cardíaca.
- Distúrbio electrolítico, como hipocalemia e hipomagnesemia.
- Uso concomitante de fármacos metabolizados pelo citocromo CYP2D6 (flecainida, metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).

- Uso concomitante de antiarrítmicos do classe IA e III, neurolépticos, antidepressivos, antibacterianas (macrólidos e fluoroquinolonas) e antifúngicos (imidazoles e triazoles).
- Mulher grávida no primeiro trimestre da gravidez.

Nas mulheres grávidas particularmente no primeiro trimestre trata-se com quinina e clindamicina durante 7 dias. Quanto à combinação de arteméter+lumefantrina, recomenda-se apenas no 2º e 3º trimestre de gravidez. O Coartem® não está contra-indicado na amamentação.

Perante uma infecção mista por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*, trata-se com cloroquina. Se o RDT de *Plasmodium falciparum* for negativo e apresentar sinais clínicos típicos de malária, poderá ser um caso de infecção por *Plasmodium vivax*. Por outro lado, se o RDT de *Plasmodium falciparum* for negativo e os sinais clínicos não sugerirem presença de malária, procuram-se outras doenças. Se o esfregaço sanguíneo for negativo, deve-se procurar a presença de outras doenças. Mais ainda, se houver persistência de sintomatologia, repetir outro RDT ou esfregaço sanguíneo. Por fim, se o resultado do RDT ou esfregaço sanguíneo for indisponível, tratar o doente baseado na sintomatologia e nos sinais clínicos.

2. Tratamento da malária grave

A malária grave resulta do atraso do tratamento específico da malária por *Plasmodium falciparum* não complicado. Caracteriza-se por febre e qualquer um dos seguintes sinais/sintomas: alteração da consciência; ansiedade, palpitação e sudorese; convulsões ou ataque febril; hiperpneica ou dispneia; vômitos ou incapacidade alimentar; palidez das mãos, língua e parte interna das pálpebras; fraqueza corporal generalizada; desidratação; icterícia; malnutrição grave; urina escura ou anúria.

Segundo o protocolo da tratamento da malária de Timor Leste, o tratamento consiste em seguintes passos:

a). Tratamento pré-referencial

Nos doentes que não respondem, devem ser atendidos e avaliados rapidamente, incluindo avaliação das vias áreas, respiração e circulação. Inicialmente trata-se com o artesunato supositório e tal é recomendado para todos os doentes excepto as mulheres grávidas do primeiro trimestre.

Se o artesunato for indisponível, administra-se a quinina por via IM 20 mg/kg às crianças e referencia-

as rapidamente para hospital. Doente com malária grave é um doente criticamente doente e deve ser acompanhado, caso possível, por um profissional de saúde treinado durante a sua transferência.

Se não for possível a referenciação:

- Administrar a 1ª dose da quinina por via IM
- A criança deve permanecer deitada durante 1 hora.
- Repete a injeção da quinina às 4 e 8 horas depois e cada 12 horas até a criança for capaz de tomar antimalárico oral. Não deve continuar a injeção da quinina durante mais de 1 semana.
- Se o risco da malária for baixo, não deve administrar a quinina às crianças com menos de 4 meses de idade.
- Se houver a convulsão deve ser tratada com diazepam ou fenoteína e a febre alta trata-se com doses apropriadas de paracetamol e compressas com água morna.

2. Tratamento específico da malária grave

Consiste em derivados de artemisinina (primeira, segunda e terceira escolhas são o artesunato, o arteméter e o arteéter respectivamente) e a quinina. O regime de tratamento é o seguinte:

a) Derivados de artemisinina

- Artesunato (60 mg): 2,4 mg/kg do peso corporal por via IV ou IM na admissão, seguida de 2,4 mg/kg às 12 e 24 horas, seguida de uma injeção/dia durante 7 dias. Uma vez que o doente pode tolerar terapêutica oral, deve ser transferido para dose completa de Coartem® durante 3 dias.
- Arteméter (80 mg adultos e 40 mg crianças e recém-nascidos): 3,2 mg/kg do peso corporal por via IM no 1º dia seguida de 1,6 mg/kg do peso corporal diariamente durante 7 dias. Enquanto que o doente consegue tolerar bem terapêutica oral, o tratamento deve ser transferido para dose completa de Coartem.®.
- Arteéter (150mg): 3,2 mg/kg do peso corporal por via IM no primeiro dia, seguida pela 1,6 mg/kg do peso corporal durante os próximos 4 dias. Enquanto que o doente pode tolerar a terapêutica oral, pode ser transferido para dose completa de Coartem®.

b). Quanto a quinina, usa-se a dose de carga de 20 mg sal/kg do peso corporal (diluído em 10 ml/kg de

5% de dextrose) pela infusão intravenosa durante o período de 4 horas para adultos e crianças e dose de manutenção 10 mg de sal/kg do peso corporal (diluído em 10 ml/kg de 5% de dextrose) por infusão intravenosa durante 4 horas (repete-se cada 8 horas) e 2 horas (repete-se cada 8 horas) nos adultos e nas crianças respectivamente.

Para completar 7 a 8 dias do tratamento nas crianças, institui-se quinina sulfato 10 mg/kg por via oral 3 vezes/dia. Aumentar tal dosagem para 15 mg/kg após 4º dia ou adiciona a tetraciclina 5 mg/kg 2 vezes/dia nas crianças com idade mais de 7 anos.

Na mulher grávida com malária grave deve ser transferida para unidade de cuidados intensivos devido a alto risco de complicações (malária cerebral, hipoglicemia, edema agudo pulmonar, abortamento, parto prematuro e baixo peso ao nascimento). Quinina é um fármaco seguro durante a gravidez nas doses defendidas ao passo que arteméter+lumefantrina está contra-indicado no 1º trimestre de gravidez.

Dose e administração de arteméter e lumefantrina para a malária por *Plasmodium falciparum* não complicada

Grupo de idade	Grupo de peso	Cor de blister	1º dia	2º dia	3º dia
4 meses a 5 anos	5 a 14 kg	Amarela	1 cp de manhã 1 cp à noite	1 cp de manhã 1 cp à noite	1 cp de manhã 1 cp à noite
6 a 11 anos	15 a 24 kg	Azul	2 cp de manhã 2 cp à noite	2 cp de manhã 2 cp à noite	2 cp de manhã 2 cp à noite
12 a 14 anos	25 a 34 kg	Laranja	3 cp de manhã 3 cp à noite	3 cp de manhã 3 cp à noite	3 cp de manhã 3 cp à noite
> 14 anos	> 34 kg	Verde	4 cp de manhã 4 cp à noite	4 cp de manhã 4 cp à noite	4 cp de manhã 4 cp à noite

cp- comprimido; kg-quilograma

Adaptado de 31.

Dose e administração de ACT ou quinina para a malária por *Plasmodium falciparum* na criança jovem

Grupo de idade	Grupo de peso	Artesunato	ou	Quinina
0 a 4 meses	< 5 kg	1 ^a dose de 1,2 mg/kg do artesunato IM ou 1,6 mg/kg do arteméter IM	2 mg/kg/dia do artesunato oral, 2 ^o -7 ^o dia	10 mg da quinina oral três vezes/dia durante 4 dias, seguido de 15 a 20 mg/kg 3x/dia durante 4 dias

kg- quilograma; mg- miligrama; IM- intramuscular.

Adaptado de 31.

Dose e administração de paracetamol para a malária por *Plasmodium falciparum* não complicado ou febre alta: 38,5°C

Grupo de idade	Grupo de peso	Paracetamol comprimido (500 mg)	Paracetamol xarope (120 mg/5 ml)
2 a 6 meses	4 a < 7 kg	(1/8)	2,5 ml (½ colher de chá)
7 meses a 3 anos	7 a < 14 kg	(1/4)	5,0 ml (1 colher de chá)
4 a 5 anos	14 a < 19 kg	(1/2)	10 ml (2 colheres de chá)
6 a 8 anos	19 a < 21 kg	(1/2)	-
9 a 11 anos	21 a < 30 kg	(3/4)	-
12 a 15 anos	30 a < 40	1	-
>16 anos	40 kg ou >	2	-

kg- quilograma; mg- miligrama; ml- mililitro.

Adaptado de 31.

Dose e administração de artesunato supositório para o tratamento inicial (pré-referência) na criança e adultos, para os doentes com malária grave por *Plasmodium falciparum*

	Idade	Grupo de peso (kg)	Dose de artesunato (mg)	Regime (dose única)
Crianças	0 – 12 meses	5 a 8,9	50	Um supositório de 50 mg
	13 – 42 meses	9 a 19	100	Um supositório de 100 mg
	43 – 60 meses	20 a 29	200	Dois supositórios de 100 mg
	6 – 13 anos	30 a 39	300	Três supositórios de 100 mg
	> 14 anos	> 40	400	Um supositório de 400 mg
Adultos		< 40	10 mg/kg	Uso de número apropriado de supositório rectal de 100 mg
		40 a 59	400	Um supositório de 400 mg
		60 a 80	800	Dois supositórios de 400 mg
		> 80	1200	Três supositórios de 400 mg

kg- quilograma; mg- miligrama.

Adaptado de 31.

Dose a administração de quinina injectável para o tratamento inicial na criança com malária grave

Idade ou Peso	Quinina intramuscular	
	150 mg/ ml* (em 2 ml de ampolas)	300 mg/ml* (em 2 ml de ampolas)
2 meses a 4 meses (4 < 6 kg)	0,4 ml	0,2 ml
4 meses a 12 meses (6 < 10 kg)	0,6 ml	0,3 ml
12 meses a 2 anos (10 < 12 kg)	0,8 ml	0,4 ml
2 a 3 anos (12 < 14 kg)	1,0 ml	0,5 ml
3 a 5 anos (14 < 19 kg)	1,2 ml	0,6 ml

kg- quilograma; ml- mililitro; mg- miligrama.

* sal de quinina

Adaptado de 31.

Dose e administração de antimaláricos (derivados de Artemisina) na malária grave (malária complicada) por vias intramuscular ou intravenosa

Idade	Grupo de peso (kg)	Derivados de artemisina (IM ou IV)									
		Artesunato 60 mg (2,4 mg/kg às 12 e 24 horas, seguido de 1 vez/dia)		Arteméter (80 mg/ml em ampola para adultos e 40 mg em ampola para crianças) IM				Artemotil antes chamado por arteéter (150 mg/2 ml em ampola) apenas IM			
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
2 a 12 meses	4 a < 10	16	0,26	21	0,53	10	0,25	21	0,28	10	0,13
13 meses a 5 anos	10 a < 19	34	0,56	45	1,13	22	0,55	45	0,6	22	0,29
6 a 8 anos	19 a < 24	50	0,83	67	1,68	34	0,85	67	0,89	34	0,45
9 a 11 anos	24 a < 35	70	1,17	92	2,3	46	1,15	93	1,24	46	0,61
12 a 14 anos	35 a < 50	101	1,68	134	3,35	67	1,68	134	1,79	67	0,89
> 15 anos	50 ou >	120	2	160	2	80	1	160	2,13	80	1,07

kg- quilograma; mg- miligrama; ml- mililitro; IM- intramuscular.

Adaptado de 31.

Dose e administração de antimaláricos (quinina) na malária grave (malária complicada) por via intravenosa

Idade	Grupo de peso (kg)	Quinina di-hidroclorida IV	
		Dose de carga de 20 mg de sal/kg (diluído em 10 ml/kg de 5% de dextrose)	Dose de manutenção de 10 mg de sal/kg (10 mg/kg de 5 % de dextrose)
2 a 12 meses	4 a < 10 kg	130 mg quinina diluída em 65 ml de 5 % de dextrose	65 mg quinina em 65 ml de 5% de dextrose
13 meses a 5 anos	10 a < 19 kg	280 mg quinina diluída em 140 ml de 5 % de dextrose	140 mg quinina diluída em 140 ml de 5 % de dextrose
6 a 8 anos	19 a < 24 kg	420 mg quinina diluída em 210 ml de 5 % de dextrose	210 mg quinina diluída em 210 ml de 5 % de dextrose
9 a 11 anos	24 a < 35 kg	580 mg quinina diluída em 290 ml de 5 % de dextrose	290 mg quinina diluída em 290 ml de 5 % de dextrose
12 a 14 anos	25 a < 50 kg	840 mg quinina diluída em 420 ml de 5 % de dextrose	420 mg quinina diluída em 420 ml de 5 % de dextrose
> 15 anos	50 kg ou mais	1000 mg quinina diluída em 500 ml de 5 % de dextrose	500 mg quinina diluída em 500 ml de 5 % de dextrose

kg- quilograma; mg- miligrama; ml- mililitro.

Adaptado de 31.