



GOVERNO DO TOCANTINS
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COMISSÃO INTERGESTORES BIPARTITE/CIB - TO

RESOLUÇÃO – CIB/TO Nº. 004, de 20 de fevereiro de 2020.

Dispõe sobre o Plano de Ação Anual para Eliminação da Malária no Estado do Tocantins no ano de 2020.

O PRESIDENTE DA COMISSÃO INTERGESTORES BIPARTITE DO ESTADO DO TOCANTINS/CIB-TO, no uso de suas atribuições legais e regimentais, conferidas através das disposições contidas no Art. 2º da Portaria Nº. 931/1997, que constituiu a CIB-TO, de 26 de junho de 1997, publicada no Diário Oficial do Estado do Tocantins em 04 de julho de 1997, expedida pela Secretaria da Saúde do Estado do Tocantins, e no Regimento Interno da Comissão Intergestores Bipartite – CIB/TO, e,

Considerando que o Plano de Ação Anual para Eliminação da Malária no Estado do Tocantins permitirá aos gestores municipais acompanhar e apoiar a execução das atividades necessárias para o cumprimento das metas pactuadas que integram o plano de eliminação estadual;

Considerando que o referido plano de ação tem por Meta: Reduzir o número de casos autóctones de malária no estado em 2020 para 2. E tem por Resultados Esperados: Redução progressiva de casos autóctones de malária; Redução progressiva de casos importados; Prevenção e controle de eventuais surtos de malária; Ampliação da rede de diagnóstico por meio da disponibilização e do uso correto dos testes rápidos; Detecção e tratamento oportunos dos casos; e, Desenvolvimento de ações contínuas de educação em saúde;

Considerando o Guia de Tratamento da Malária no Brasil, do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde;

Considerando a apresentação feita pela Área Técnica de Malária e Tracoma/Diretoria de Vigilância das Doenças Vetoriais e Zoonoses/Superintendência de Vigilância em Saúde/Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins;

Considerando a análise, discussão e pactuação da Plenária da Comissão Intergestores Bipartite em Reunião Ordinária realizada aos 20 dias do mês de fevereiro do ano de 2020.

RESOLVE:

Art. 1º - Aprovar o Plano de Ação Anual para Eliminação da Malária no Estado do Tocantins no ano de 2020.

Art. 2º - Esta Resolução entra em vigor nesta data.

(ASSINATURA DIGITAL)
LUIZ EDGAR LEÃO TOLINI
Presidente da Comissão Intergestores Bipartite

PLANO DE AÇÃO ANUAL PARA ELIMINAÇÃO DA MALÁRIA NO TOCANTINS, 2020

Elaboração

Assessoria Técnica de Malária e Tracoma

Denize Khirley Macedo S. S. Serpa

Marco Aurélio de Oliveira Martins

Vanuza Alves Soares



PLANO DE AÇÃO ANUAL PARA ELIMINAÇÃO DA MALÁRIA NO TOCANTINS, 2020

Colaboração

Laboratório Estadual de Entomologia Médica

Rogério Rios Coelho

Vanessa Durante

Assessoria de Insumos Estratégicos e Informações Geográficas

Everardo Belém Silva

Marcos Timóteo Torres

Marcus Vinícius Alvin Oliveira

Renato Chagas Mitt

APRESENTAÇÃO

- O plano de ação anual consolida as principais linhas de ações para fortalecer a vigilância e o controle da malária no Tocantins;
- Permitirá aos gestores municipais acompanhar e apoiar a execução das atividades necessárias para o cumprimento das metas pactuadas que integram o plano de eliminação estadual;
- • Para sua efetividade é imprescindível a participação dos gestores na execução e monitorização do mesmo.



Situação Epidemiológica da

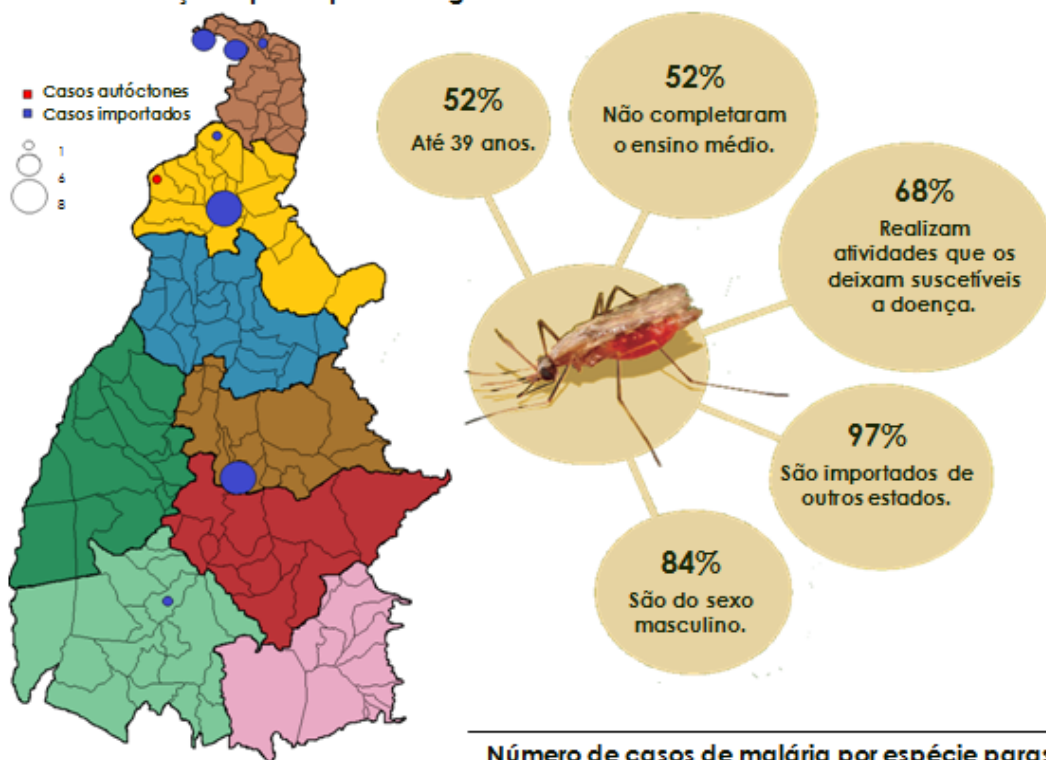
MALÁRIA



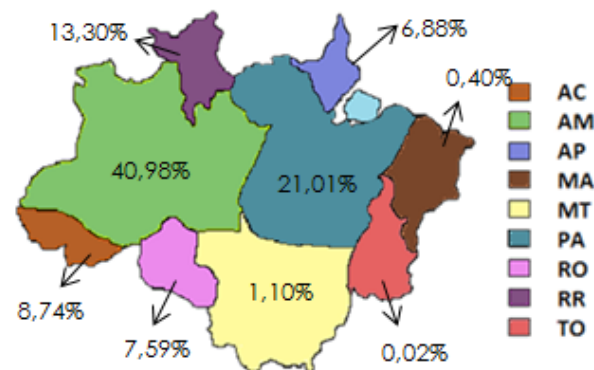
na Amazônia Legal (AL)
com Ênfase no Tocantins

A AL é a área endêmica para malária no Brasil, responsável por **99%** dos casos. Após aumento no número de casos de **50%** em 2017, resultado sustentado em 2018. O ano de 2019 a redução foi de **-22%**, a maioria dos casos registrados nos estados do AM, PA e RR (**75,29%**). No ano de 2018 o Tocantins reduziu - **65%** dos casos registrados em relação ao ano de 2017, foram 25 casos registrados. Em 2019 foram notificados 31 casos de malária importada e 1(um) caso autóctone, uma diferença de **24%** em relação ao mesmo período do ano anterior. Apesar do aumento do número de casos importados, em 2019 houve uma redução de - **80%** no número de casos autóctones.

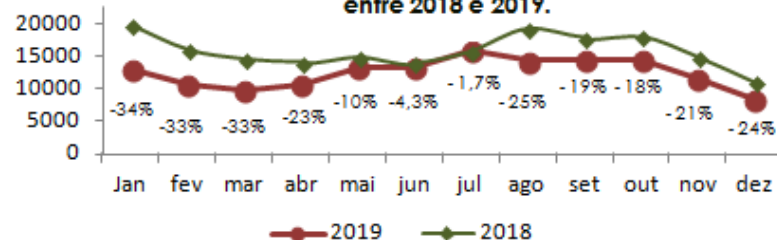
Distribuição e perfil epidemiológico dos casos notificados no Tocantins em 2019.



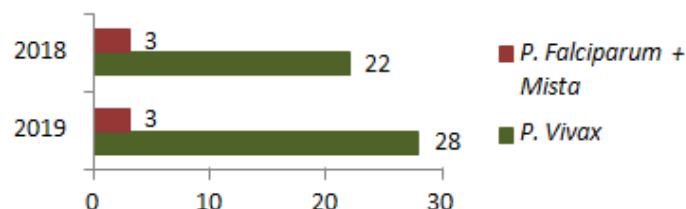
Percentual de participação dos estados no total de casos notificados na AL, dez 2019.



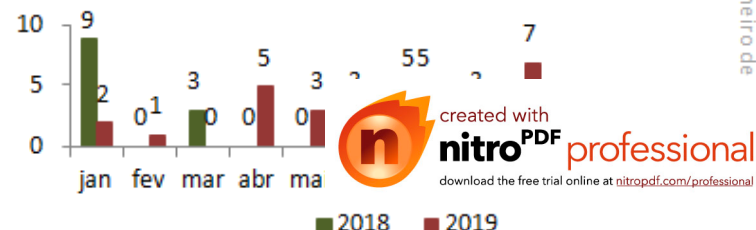
Número de casos da AL por mês, diferença percentual entre 2018 e 2019.



Número de casos de malária por espécie parasitária e diferença entre 2018 e 2019, Tocantins.



Número de casos de malária por mês, diferença entre 2018 e 2019, Tocantins.



Regiões de Saúde

- Região de Saúde Bico do Papagaio
- Região de Saúde Médio Norte Araguaia
- Região de Saúde Cerrado Tocantins Araguaia
- Região de Saúde Cantão
- Região de Saúde Capim Dourado
- Região de Saúde Amar Perfeito
- Região de Saúde Ilha do Bananal
- Região de Saúde Sudeste

Estratificação de Risco Local

- ✓ O Tocantins está na **última fase de eliminação** conforme a classificação das fases da OMS;
- ✓ Processo de transição para uma nova estratégia da OMS;
- ✓ Classificação de focos de eliminação.

Classificação de Foco

Ativo – foco com transmissão ativa (casos autóctones).

Residual – foco com transmissão interrompida entre 1 a 3 anos, podem ocorrer recaídas.

Eliminado com potencial - Não há registro de caso autóctone há mais de 3 anos, apenas casos importados e recaídas.

Eliminado – foco sem casos autóctones por mais de 3 anos

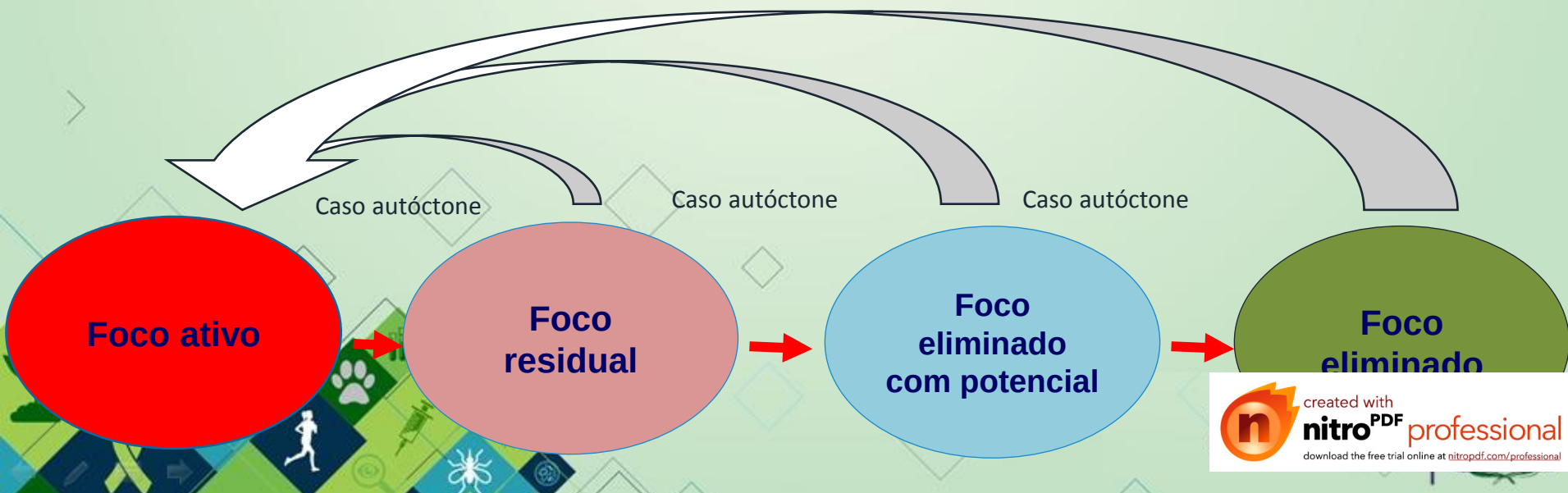
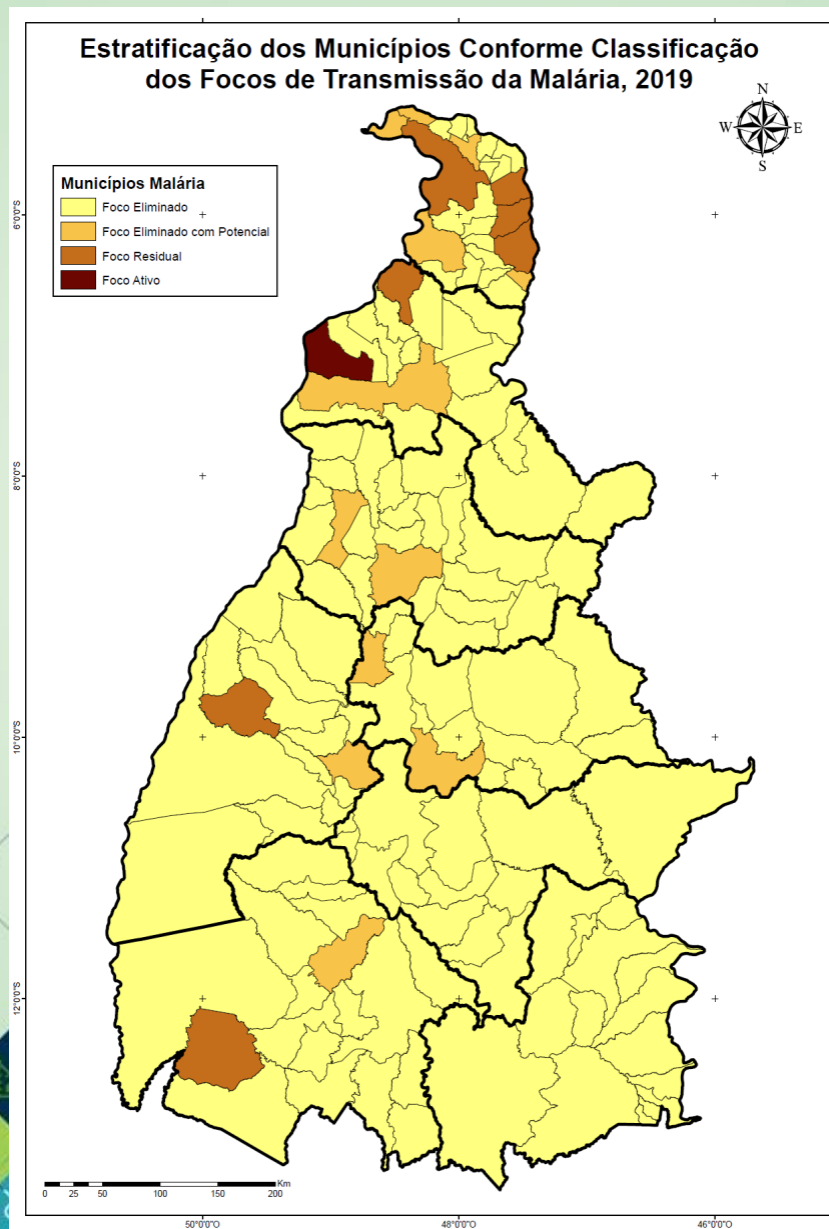


Tabela 1. Número de municípios do Tocantins em cada fase da classificação de focos.

Classificação de focos	Foco Ativo	Foco Residual	Foco eliminado com potencial	Foco eliminado
Municípios	1	7	12	119

Figura 1. Mapa de estratificação do Tocantins com municípios classificados conforme focos de transmissão da malária, 2019.



Municípios prioritários

Nº	Municípios prioritários para malária em 2020	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Casos autóctones									
1	Araguatins	1	6	0	0	1	37	5	0
2	Santa Fé do Tocantins	0	0	0	0	0	0	0	1
3	Itaguatins	0	8	2	0	0	0	0	0
4	Maurilândia do Tocantins	0	0	0	0	1	0	0	0
5	Tocantinópolis	1	0	0	0	0	0	0	0
6	Xambioá	0	2	0	0	1	0	0	0
7	Marianópolis do Tocantins	0	0	0	0	1	0	0	0
8	Sandolândia	0	0	0	0	1	0	0	0
Casos importados									
9	Ananás	4	0	1	0	1	0	1	1
10	Araguaína	176	3	8	13	8	0	4	8
11	Augustinópolis	18	1	0	0	0	4	1	1
12	Esperantina	0	0	2	0	0	1	0	6
13	Gurupi	0	0	0	0	0	1	2	1
14	Palmas	124	6	3	2	7	5	9	8

OBJETIVOS

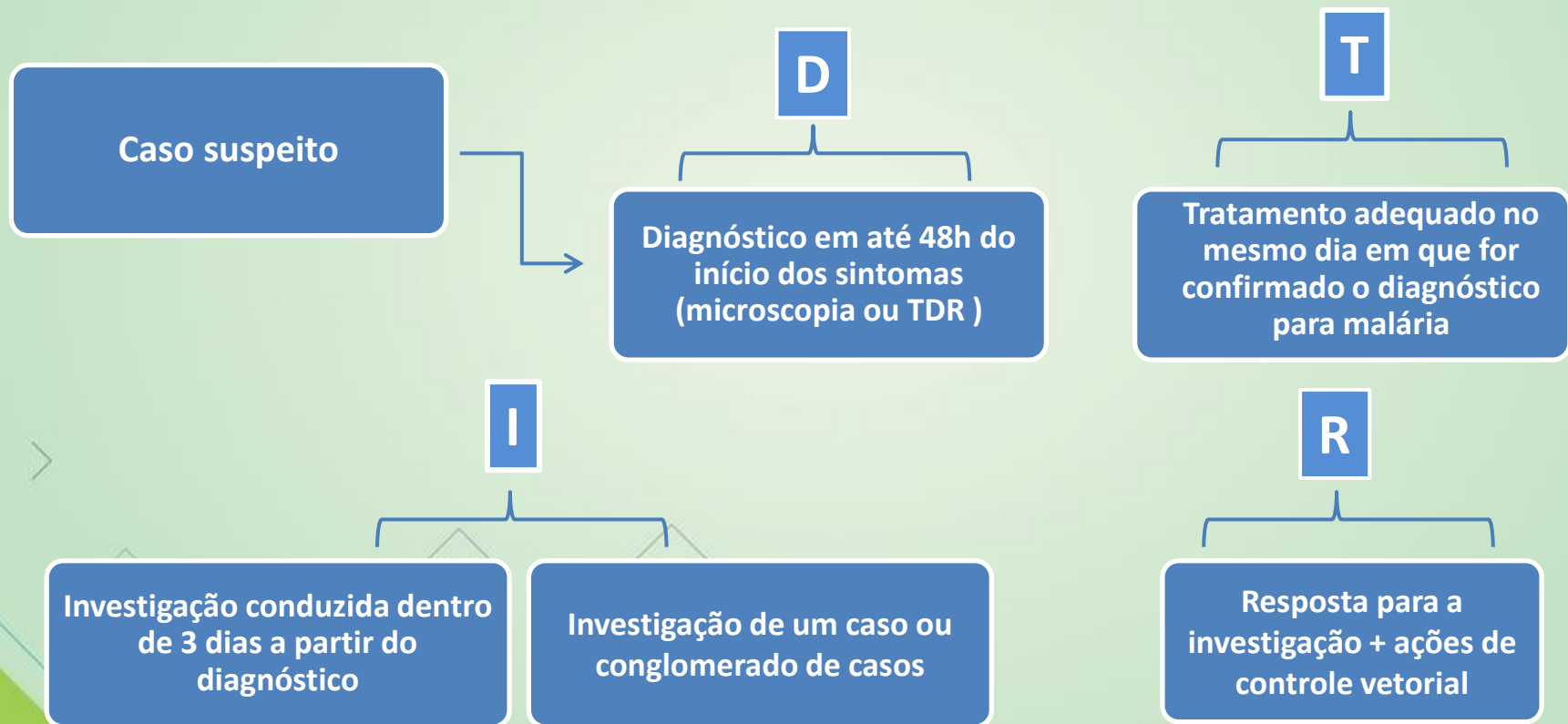
Tabela 2. Diretrizes do Plano de Ação Anual para a Eliminação da Malária no Estado do Tocantins.

Finalidade	• Contribuir para o alcance da meta de eliminação da malária no Brasil.
Meta	• Reduzir o número de casos autóctones de malária no estado em 2020 para 2.
Objetivos	• Fortalecer o sistema de vigilância da malária; • Melhorar a oportunidade e o acesso ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequado dos casos de malária; • Promover ações para reduzir as fontes de infecção para o vetor, por meio de vigilância entomológica e manejo integrado de vetores; • Promover ações de comunicação, educação em saúde e mobilização social.
Resultados esperados	• Redução progressiva de casos autóctones de malária no estado; • Redução progressiva de casos importados de malária no estado; • Prevenção e controle de eventuais surtos de malária no estado; • Ampliação da rede de diagnóstico por meio da disponibilização e do uso correto dos testes rápidos; • Detecção e tratamento oportunos dos casos; • Desenvolvimento de ações contínuas de educação em saúde.

Vigilância epidemiológica e assistência dos casos

O que será trabalhado?

- ✓ Microestratificação, classificação dos focos e microplanejamento/DTI-R.
- ✓ Para que a DTIR seja implementada em tempo hábil e com qualidade, é importante realizar o **microplanejamento da transmissão na micro-área e focos**.



FOCO DE TRANSMISSÃO MALÁRICA

DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO	INVESTIGAÇÃO	RESPOSTA
Garantir a oferta diagnóstica ; Diagnosticar precocemente os casos de malária; Realizar busca ativa de detecção diagnóstica em todo o foco, na residência e nas casas próximas do raio delimitado.	Garantir oferta de medicamentos; Tratar oportunamente e corretamente os casos diagnosticados; Realizar primeira dose supervisionada na residência do paciente ou na unidade de saúde; e monitorar e acompanhar o caso através de laminas de verificação de cura (LVC). Realizar orientações quanto à importância da conclusão do tratamento.	Determinar o tempo para investigação. Classificar o caso conforme local de infecção (autóctone ou importado). Determinar e georreferenciar o local de infecção e classificar o foco. Delimitar raio para ações de controle vetorial e busca reativa de casos. Investigar a possibilidade de mais casos (conglomerado de casos). Identificar os criadouros da localidade afetada.	Definir ciclos para a BRI e área de cobertura; Realizar BRI caso haja indicação; Realizar busca REATIVA para identificar mais casos (membros da família, vizinhos, pessoas que circularam pelo LPI); Avaliar o contexto cultural e dinâmica de transmissão (área de trabalho, viagem, próximo a localidade); Avaliar as condições de adesão ao tratamento (casos especiais); Realizar programação e supervisão de estoque dos antimaláricos; Realizar acompanhamento dos casos positivos conforme indicado no Guia de Vigilância em Saúde; Realizar ações de educação em saúde com para população e incentivar a BP e o uso de medidas de proteção indiv

Indicadores de monitoramento e avaliação

Eixo	Indicador
Vigilância epidemiológica	Número de casos autóctones de malária notificados
	Proporção de investigações de primeiro caso autóctone realizadas
Sistema de Informação	Proporção de notificações digitadas em tempo oportuno
	Proporção de localidades atualizadas
Diagnóstico	Proporção de equipes de saúde dos municípios prioritários treinadas em diagnóstico laboratorial de malária
	Proporção de novos municípios realizando diagnóstico com TDR

Eixo	Indicador
Tratamento	Proporção de casos de malária que iniciaram tratamento em tempo oportuno
Educação em Saúde	Proporção de municípios prioritários que realizaram atividades de educação em saúde em 2020
Controle vetorial	Proporção de atividades de controle vetorial realizadas em municípios estratégicos
	Proporção de monitoramento entomológico dos Vetores de Malária em zona urbana de municípios prioritários

EDUCAÇÃO EM SAÚDE

As estratégias de mobilização social	As estratégias envolvendo as equipes multiprofissionais
- Sensibilização da população quanto às medidas de prevenção individuais e coletivas; - Divulgação à população sobre a ocorrência da malária na região, alertando sobre os sinais clínicos e os serviços disponíveis para o diagnóstico e tratamento; - Uso de mosquiteiros e telas nas janelas; - Incentivo a busca passiva, para o diagnóstico logo após o início dos sintomas e a realização do tratamento completo de cura após a conclusão do tratamento; - Sensibilização para realização de exames de controle de cura após a conclusão do tratamento; e - Sensibilização da população quanto a aceitação das medidas de controle vetorial (BRI).	- Capacitação das equipes, englobando conhecimentos técnicos e o comprometimento para o cumprimento das metas do plano de ação; - Adoção de medidas preventivas considerando o conhecimento da doença, atitudes e práticas da população, relacionadas às condições de vida e trabalho dos indivíduos; e - Planejamento e execução de atividades contínuas de educação em saúde junto à comunidade por meio de parcerias com instituições (escolas, igrejas, associações comunitárias, empresas, sindicatos etc).

CRONOGRAMA DE ELABORAÇÃO DO PLANO DE AÇÃO ANUAL PARA ELIMINAÇÃO DA MALÁRIA

ATIVIDADE	MESES/2019					MESES/2020			
	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr
Realização de reuniões técnicas para planejamento das ações integradas.	X	X	X	X					
Elaboração da minuta do Plano de Ação Estadual.		X	X	X					
Apresentação da minuta do plano ao COSEMS/TO* e CES/TO**				X					
Apresentação da minuta do plano ao município de Araguatins				X					
Revisão e avaliação da minuta do Plano de Ação Estadual.					X				
Envio da versão final do Plano de Ação Anual ao GT Malária/CGZV/MS.					X				
Divulgação do Plano de Ação Estadual aos municípios.						X			
Apreciação e aprovação do plano ao COSEMS/TO* e CES/TO**.						X	X		
Elaboração das minutas dos Planos de Ação Municipais							X	X	
Envio das versões finais dos Planos de Ação Anuais Municipais à Assessoria Técnica de Malária/SES/TO.								X	
Apreciação e aprovação dos planos municipais pela SES/TO.									X

CRONOGRAMA DO PLANO DE AÇÃO

Plano de Ação Anual para Eliminação da Malária

Meta: Reduzir o número de casos autóctones de malária em 2020 para 2.

Objetivo: Contribuir para o alcance da meta de eliminação da malária no Brasil.

Descrição da atividade	Período	Público alvo	Nº de pessoas	Local do evento	Número de Ações
Reunião com os municípios prioritários para malária para apresentação do plano de eliminação;	Abril	SMS ou Coordenador de Vigilância em Saúde dos Municípios prioritários	14	Palmas	1 evento
Capacitação em operações de campo e georreferenciamento para ACE dos municípios prioritários para malária;	Abril	ACE	14	Araguatins	1 evento
Realizar ações de educação em saúde no dia Mundial de Combate a Malária (25 de abril);	Abril	Comunidade	-	SMS	-
Capacitação em diagnóstico laboratorial e treinamento de TDR para malária;	junho e agosto	Laboratoristas (Biomédicos)	14	Palmas	1 evento
Assessoria técnica das ações de vigilância e controle da malária aos municípios prioritários;	Outubro/ Novembro	Equipe de vigilância da Malária municipal	3	-	2 eventos

Realizar ações de educação em saúde no dia da Malária nas Américas (6 de novembro);	Novembro	Comunidade	-	SMS	-
Realizar investigação de primeiro caso autóctone de malária	Janeiro a dezembro				2 eventos
Realizar monitoramento entomoepidemiológico em municípios em situação de risco para malária.	Janeiro a dezembro	Municípios prioritários para malária	4	SMS	3 monitoramentos
Realizar monitoramento entomológico dos Vetores de Malária em zona urbana de municípios prioritários	Janeiro a dezembro	Municípios prioritários para malária	-	SMS	12 monitoramentos
Nota informativa sobre a atualização do Guia de tratamento da malária no Brasil	Janeiro	Municípios prioritários para malária	-	SMS	-
Realizar levantamento entomológico, malacológico e para vigilância escorpionica, elaboração de laudos, controle de caramujos e insetos de importância médica.	Janeiro a dezembro	Municípios prioritários para malária	4	SMS	1 monitoramentos

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Com a execução deste plano espera-se alcançar os seguintes resultados:
- Redução progressiva de casos autóctones de malária;
- Redução progressiva de casos importados d;
- Prevenção e controle de eventuais surtos de malária;
- Ampliação da rede de diagnóstico por meio da disponibilização e do uso correto dos testes rápidos;
- Detecção e tratamento oportunos dos casos; e
- Desenvolvimento de ações contínuas de educação em saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de eliminação da Malária no Brasil (Preliminar) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Modo de acesso: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/04/Plano-eliminacao-malaria-pub.pdf>

_____. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ações de controle da malária: manual para profissionais de saúde na atenção básica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

_____. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sivep – Malária: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica - Notificação de Casos. Disponível em: http://200.214.130.44/sivep_malaria/. Acesso em: 19 set. de 2019a.

_____. **Ministerio da Saude**. **Guia de Vigilancia em Saude**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, – 3ª. ed. – Brasília, 2019b. Modo de acesso: Word Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf.

_____. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Guia para gestão local do controle da malária: módulo 2: controle – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

CONTATOS

Denize Khirlley, Marco Aurélio e Vanuza

Assessoria Técnica de Malária

SVPPS/DVEDVZ/GDVZ

Secretaria Estadual da Saúde do Tocantins

ANEXO I - Avenida LO 2, Quadra 104 Norte, lote 30

Edifício Lauro Knopp, 2º andar

CEP: 77006-022

Palmas - Tocantins

Telefone: (63) 3218-4884/ 1735.

E-mail: vig.malaria@gmail.com

Obrigado!

Guia de tratamento da malária no Brasil



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis

Guia de tratamento da malária no Brasil

Brasília DF 2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br/bvs.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial

SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, 6º andar

CEP: 70719-040 – Brasília/DF

Site: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria>

E-mail: malaria@saude.gov.br

Projeto gráfico:

Nucom/GAB/SVS

Diagramação:

Sabrina Lopes – Nucom/GAB/SVS

Normalização:

Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Revisão:

Khamila Silva – Editora MS/CGDI

Tatiane Souza – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis.

Guia de tratamento da malária no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

76 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf>

ISBN 978-85-334-2754-9

1. Malária. 2. Tratamento farmacológico. 3. Guia. I. Título.

CDU 616-936(036)

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0006

Título para indexação:

Malaria's treatment in Brazil guide

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Artemisinin-Combined Therapy na sigla em inglês
AL	Artemeter+Lumefantrina
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASMQ	Artesunato+Mefloquina
CGZV	Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial
CQ	Cloroquina
Deidt	Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis
D0	Dia zero. Dia em que se inicia o tratamento
D3	3º dia após o início do tratamento
Eacs	Equipes de Agentes Comunitários de Saúde
ESF	Equipes de Saúde da Família
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GT	Grupo técnico
IM	Intramuscular
IPA	Incidência Parasitária Anual
IV	Intravenoso
LVC	Lâmina de verificação de cura
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
Sivep	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica – Malária
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TDR	Teste de Diagnóstico Rápido
VigiMED	Sistema da Anvisa para notificação de reações inesperadas a medicamentos e vacinas

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	7
1 SITUAÇÃO ATUAL DA MALÁRIA NO BRASIL	10
2 NOÇÕES GERAIS DE MALÁRIA	15
2.1 Ciclo biológico do <i>Plasmodium</i>	15
2.2 Manifestações clínicas da malária	17
2.2.1 MALÁRIA NÃO COMPLICADA	17
2.2.2 MALÁRIA COMPLICADA	18
2.3 Diagnóstico laboratorial	20
2.3.1 DIAGNÓSTICO MICROSCÓPICO	20
2.3.2 TESTES DIAGNÓSTICOS RÁPIDOS – TDR	22
2.3.3 DIAGNÓSTICO POR TÉCNICAS MOLECULARES	23
3 TRATAMENTO DE MALÁRIA	24
3.1 Objetivos do tratamento de malária	24
3.2 Orientações para o tratamento da malária no Brasil	24
3.2.1 COMPONENTE ESTRATÉGICO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	24
3.2.2 A PRESCRIÇÃO E A DISPENSAÇÃO DOS ANTIMALÁRICOS	25
3.2.3 BOAS PRÁTICAS DE ARMAZENAMENTO	27
3.3 Esquemas recomendados para a malária não-complicada	28
3.3.1 MALÁRIA POR <i>P. VIVAX</i> OU <i>P. OVALE</i>	28
3.3.2 MALÁRIA POR <i>P. MALARIAE</i>	41
3.3.3 MALÁRIA POR <i>P. FALCIPARUM</i> E INFECÇÕES MISTAS	41
3.3.4 MALÁRIA POR INFECÇÕES MISTAS	48
3.3.5 RECORRÊNCIA POR <i>P. FALCIPARUM</i>	51

3.4 Esquemas recomendados para malária complicada	52
3.5 Eventos adversos	56
4 PREVENÇÃO E PROFILAXIA DE MALÁRIA NO BRASIL	58
4.1 Medidas de prevenção para reduzir o risco de adquirir malária	58
4.2 Diagnóstico e tratamento oportunos	60
4.3 Comentários importantes sobre a prevenção de malária em viajantes	61
4.4 Quimioprofilaxia	62
5 PERGUNTAS FREQUENTES	63
6 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE MALÁRIA	71
EQUIPE TÉCNICA	74

APRESENTAÇÃO

Os principais objetivos do Ministério da Saúde em relação à malária são: reduzir a mortalidade e a gravidade dos casos, reduzir a incidência, manter a doença ausente em locais onde a transmissão foi interrompida e eliminá-la do Brasil. O Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) utiliza várias estratégias para alcançar esses objetivos, sendo as mais importantes: o diagnóstico e o tratamento oportunos e adequados, por meio, por exemplo, do estímulo à busca rápida do diagnóstico e da adesão ao tratamento; além de medidas específicas de controle do mosquito transmissor.

As ações de controle devem ser rediscutidas de forma permanente, localmente e na esfera tripartite, considerando que a área endêmica para malária no território nacional é vasta e nem sempre as ações desenvolvidas em uma área hiperendêmica se aplicam às áreas com baixa endemicidade.

O MS orienta, em todo o território nacional, a terapêutica para a malária e disponibiliza gratuitamente os medicamentos antimaláricos preconizados em todo o País nas unidades de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS). A Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde preocupa-se em revisar o conhecimento vigente sobre o arsenal terapêutico da malária e sua aplicabilidade para o tratamento dos indivíduos que dela padecem. As atualizações são fundamentadas em recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e em estudos de eficácia e segurança realizados prioritariamente no Brasil em centros de pesquisa de referência.

Para otimizar o trabalho dos profissionais de saúde e garantir a padronização dos procedimentos necessários para o tratamento da malária, o presente Guia traz, na forma de tabelas e quadros, todas as orientações relevantes sobre a indicação e o uso dos antimaláricos preconizados no Brasil, de acordo com a espécie parasitária, o grupo etário e o peso dos pacientes. Assim, este documento constitui-se em um guia de orientação geral para o tratamento da malária, e fundamenta-se em uma revisão das melhores evidências da eficácia e da segurança dos antimaláricos. Entretanto, é indispensável lembrar-se de que casos que não estejam contemplados neste Guia devem ser discutidos diretamente com profissionais e unidades de referência.

É da maior importância que todos os profissionais de Saúde envolvidos no tratamento da malária, desde o agente de controle de endemias e o agente comunitário de saúde até o médico, orientem adequadamente os pacientes e seus acompanhantes, com linguagem compreensível, para que o tratamento seja realizado adequadamente. Para o controle da malária é necessária a integração, não apenas dos programas municipais de controle da malária, mas também do envolvimento da atenção primária, no modelo da Estratégia de Saúde da Família (ESF). Trata-se de uma doença cujo diagnóstico e tratamento não estão exclusivamente ao encargo de farmacêuticos-bioquímicos e médicos, mas contam com a participação de um diversificado grupo de profissionais e técnicos qualificados, incluindo os de nível médio de escolaridade, que garantem assim o acesso universal, mesmo em regiões remotas onde há carência de médicos.

A Portaria n.º 3.238, de 18 de dezembro de 2009, estabeleceu o incentivo financeiro referente à inclusão do microscopista na atenção básica para realizar, prioritariamente, ações de controle da malária

junto às Equipes de Agentes Comunitários de Saúde (Eacs) e/ou às Equipes de Saúde da Família (ESF), na Amazônia Legal, o que permitiu a expansão da rede de diagnóstico e tratamento (atualmente as Portarias de Consolidação n.º 2 e n.º 6 de 2017 redistribuem seu conteúdo). Entretanto, é importante considerar que, na presença de um médico, especialmente nos casos graves, esse profissional pode avaliar o caso de forma isolada e, eventualmente, prescrever esquemas distintos dos recomendados neste Guia. Nesse caso, na ficha de notificação/investigação, o esquema deve ser descrito no item “outros”.

O tratamento adequado e oportuno previne a ocorrência de casos graves e, consequentemente, o óbito por malária, além de eliminar fontes de infecção para os mosquitos, contribuindo para a redução da transmissão da doença. Trata-se da principal ferramenta utilizada para o controle da doença e suas complicações, razão pela qual este Guia precisa ser amplamente divulgado em todos os níveis de atenção à saúde.

1 SITUAÇÃO ATUAL DA MALÁRIA NO BRASIL

A malária representa importante problema de saúde pública global e, segundo a OMS, atinge milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, cerca de 99% da transmissão da malária concentra-se na região da Amazônia Legal, composta por 9 estados (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) e 808 municípios. A região extra-amazônica, composta pelos outros 17 estados e o Distrito Federal, é responsável por apenas 1% do total de casos notificados no Brasil, que ocorrem geralmente em área de Mata Atlântica e possuem maior letalidade devido, principalmente, ao retardo no diagnóstico e no tratamento.

A maioria dos casos de malária notificados na extra-amazônica são importados de outros estados endêmicos ou outros países, tanto das Américas quanto da África e Ásia. Indivíduos provenientes de regiões livres de malária, que se deslocam para áreas onde existe transmissão da doença, são altamente vulneráveis – têm pouca ou nenhuma imunidade – e muitas vezes, expostos à malária, acabam por ter um diagnóstico tardio ou errado quando regressam ao local de origem. A malária é a causa mais comum de morte evitável entre as doenças infecciosas em viajantes, e também a causa mais frequente de febre pós-viagem. Embora a região extra-amazônica tenha participação pequena nos casos, a doença não pode ser negligenciada, pois **se o acesso ao diagnóstico e ao tratamento for tardio, a malária pode progredir para formas graves, e mesmo para óbito, ou ainda, na**

existência de mosquitos do gênero *Anopheles*, que são transmissores da doença, possivelmente resultar em aumento da transmissão nos locais onde este paciente permanece infectado.

Os estados da região extra-amazônica que mais registram casos autóctones de malária são: Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia e Paraná. Em anos anteriores, a maior parte dos casos notificados na extra-amazônica eram importados de outros estados endêmicos e outros países, tanto das Américas quanto da África e Ásia. Atualmente, os casos autóctones de malária dessa região representam um terço (1/3) do total de casos notificados, o que demonstra que a doença pode voltar a ser endêmica nessa área, principalmente devido à ocorrência de surtos e à presença dos vetores. Recentemente, a ocorrência de infecção por *Plasmodium simium* no Rio de Janeiro colocou novo desafio ao controle da doença, porque essa espécie usa macacos como reservatório¹ e o diagnóstico microscópico quase sempre é tido como infecção por *P. vivax*. Embora a distinção com *P. simium* dependa de técnicas moleculares mais sofisticadas, o tratamento é idêntico ao de *P. vivax* e esses casos têm evolução benigna, sintomatologia leve e baixa parasitemia.

A interrupção da transmissão de malária é o objetivo final do controle da doença. Com ampliação rápida e esforços sustentáveis, a eliminação da malária é possível em todos os cenários de transmissão. Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável lançados pela Organização das Nações Unidas (ONU), estabelecem no Objetivo 3.3 acabar com as epidemias

¹BRASIL, P. et al. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. **The Lancet Global Health**, Rio de Janeiro, v. 5, p. e1038-1046, 31 Aug. 2017.

de malária até 2030. A Estratégia Técnica Global para Malária da OMS tem como meta a redução de pelo menos 90% dos casos até 2030 e a eliminação da malária em pelo menos 35 países.

Para o alcance das metas a Estratégia prevê o estabelecimento de três pilares: 1 – Garantir acesso universal à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da malária; 2 – Acelerar os esforços para a eliminação e obtenção do *status* livre de malária; 3 – Transformar a vigilância de malária em intervenção essencial.

Áreas com baixa transmissão devem seguir a fase de eliminação, com a eliminação de *P. falciparum*, que normalmente ocorre antes de *P. vivax* onde essas espécies coexistam. Importante considerar a factibilidade total da eliminação, que considera: a situação entomológica, a capacidade programática, o comprometimento político e de recursos, além das potenciais ameaças ao sucesso da estratégia, inclusive a situação da malária nas áreas e países vizinhos. A eliminação da malária requer iniciativas regionais e forte comprometimento político.

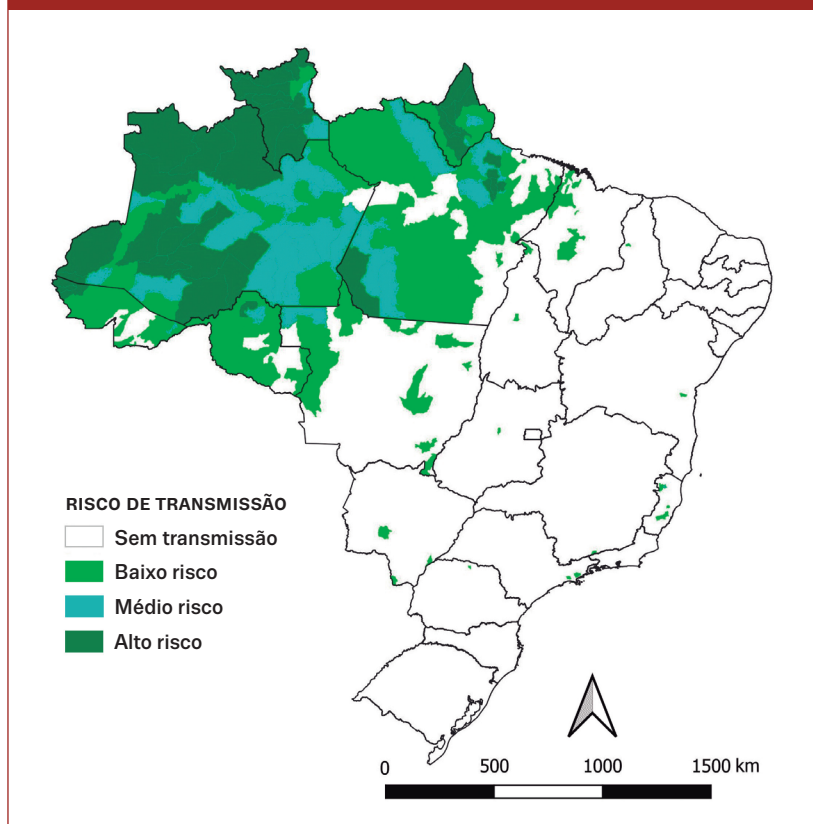
A distribuição espacial do risco de transmissão da doença no Brasil, baseando-se nos registros do ano de 2018, quando foram notificados cerca de 190 mil casos, é apresentada na Figura 1. Nota-se a presença de casos na maioria dos estados brasileiros, o que pode revelar a presença de áreas receptivas e vulneráveis para a transmissão da doença. A transmissão geralmente ocorre em áreas rurais, como comunidades ribeirinhas, assentamentos, áreas indígenas e garimpos, mas também são registrados casos em áreas urbanas e periurbanas. Na região amazônica, os casos são notificados pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (Sivep-Malária), enquanto na extra-amazônia, por ser uma doença de notificação compulsória imediata, todo caso suspeito deve ser notificado as autoridades de

Saúde em até 24 horas, pelo meio mais rápido disponível (telefone, fax e *e-mail*) e registrado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). A endemicidade da doença é dinâmica, ocorrendo variações na incidência e na área de um ano para outro. Assim, a redução de número de casos não deve enfraquecer as ações de controle.

Nos últimos anos no Brasil, a transmissão do *P. falciparum* – espécie sabidamente mais grave e letal – tem apresentado redução importante, enquanto o *P. vivax* tem contribuído para o aparecimento de casos considerados complicados, inclusive com mortes associadas, motivo pelo qual seu controle não deve ser menos importante.²

²SIQUEIRA, A. M. *et al.* Plasmodium vivax landscape in Brazil: Scenario and challenges. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Bethesda, v. 95, p. 87-96, Dec. 2016. Suppl. 6.

FIGURA 1 – Mapa do Brasil que destaca as áreas de risco para malária, de acordo com os diferentes níveis de incidência parasitária anual – IPA –, em 2018^{3,4}



Fonte: Sinan e Sivep-Malária (SVS/MS).

³BRASIL. Ministério da Saúde. **SIVEP-Malária**: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica: notificação de casos. Disponível em: http://portalweb04.saude.gov.br/sivep_malaria/. Acesso em: 13 dez. 2019.

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. **SINAN Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/>. Acesso em: 13 dez. 2019.

2 NOÇÕES GERAIS DE MALÁRIA

2.1 Ciclo biológico do *Plasmodium*

A malária é uma doença infecciosa cujo agente etiológico é um protozoário do gênero *Plasmodium*. As espécies associadas à malária humana são: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Plasmódios que infectam macacos também podem causar doença em seres humanos, como o *P. knowlesi* e o *P. simium*, sendo este último já detectado no Brasil. Nunca foi registrada, no Brasil, transmissão autóctone de *P. ovale*, espécie restrita a determinadas regiões da África. A transmissão natural da malária ocorre por meio da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles*, sendo mais importante no País a espécie *Anopheles darlingi*, cujos criadouros preferenciais são coleções de água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo, muito frequentes na Amazônia brasileira.

A infecção inicia-se quando os parasitos (esporozoítos) são inoculados na pele pela picada do mosquito vetor, os quais invadirão as células do fígado, os hepatócitos. Nessas células, multiplicam-se e dão origem a milhares de novos parasitos (merozoítos), que rompem os hepatócitos, caem na circulação sanguínea e invadem as hemácias; o que dá início à segunda fase do ciclo, chamada de esquizogonia sanguínea. É nessa fase sanguínea que aparecem os sintomas da malária.

O desenvolvimento do parasito nas células do fígado requer aproximadamente uma semana para *P. falciparum* e *P. vivax*, e cerca de duas semanas para *P. malariae*. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, alguns parasitos desenvolvem-se rapidamente, enquanto outros ficam em estado de latência no fígado. Estas formas latentes são denominadas hipnozoítos e são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, geralmente dentro dos seis primeiros meses após o tratamento, mesmo sem nova picada do mosquito ou ida do indivíduo à área endêmica. Sem o uso correto das 8-aminoquinoleínas (primaquina ou tafenoquina), as recaídas são muito frequentes, acometendo cerca de 70% das pessoas.⁵ **Por esse motivo, todas as pessoas com diagnóstico de malária por *P. vivax*, desde que não tenham contraindicação, precisam fazer uso de uma dessas medicações.**

Na fase sanguínea do ciclo, os merozoítos formados rompem as hemácias infectadas e invadem outras, o que dá início a ciclos repetitivos de multiplicação eritrocitária. Os ciclos eritrocitários repetem-se a cada 48 horas nas infecções por *P. vivax* e *P. falciparum* e a cada 72 horas nas infecções por *P. malariae*. Depois de algumas gerações de merozoítos nas hemácias, alguns se diferenciam em formas sexuadas, os gametócitos. O gametócito feminino é o macrogameta e o masculino é o microgameta. Esses gametas no interior das hemácias não se dividem e, quando ingeridos pelos insetos vetores, fecundar-se-ão para dar origem ao ciclo sexuado do parasito e a formação do esporozoíto, forma que é transmitida ao homem no momento da picada pelo inseto.

⁵LACERDA, M. V. G. *et al.* Single-dose tafenoquine to prevent relapse of plasmodium vivax malaria. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 380, n. 3, 17 Jan. 2019.

É importante lembrar que infecções por *P. vivax* apresentam gametócitos circulantes desde o primeiro dia da infecção clínica, enquanto a infecção por *P. falciparum* costuma apresentar gametócitos na circulação periférica apenas mais tardiamente, após sete dias de infecção. **Por essa razão, o diagnóstico e tratamento oportunos impactam mais rapidamente no controle da malária falciparum.**

2.2 Manifestações clínicas da malária

2.2.1 MALÁRIA NÃO COMPLICADA

O período de incubação da malária varia de acordo com a espécie de plasmódio. Para *P. falciparum*, de 8 a 12 dias; *P. vivax*, 13 a 17 dias; e *P. malariae*, 18 a 30 dias.

A crise aguda da malária (acesso malárico) caracteriza-se por episódios de calafrio, febre e sudorese. Tem duração variável de 6 a 12 horas e pode cursar com temperatura igual ou superior a 40°C. **Contudo, nem sempre se observa o clássico padrão de febre a cada dois dias (terça). Portanto, não se deve aguardar esse padrão característico para pensar no diagnóstico de malária.** Em geral, os paroxismos são acompanhados por cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos. Após os primeiros paroxismos, a febre pode passar a ser intermitente. Nem sempre o quadro clínico é característico da doença. Por essa razão, qualquer pessoa que apresente um dos sintomas descritos anteriormente e que foi exposta à área com risco de transmissão, deve procurar um local que realize o diagnóstico para malária. É o retardo no diagnóstico que leva à gravidade da doença.

O quadro clínico da malária depende da espécie do parasito, da quantidade de parasitos circulantes (parasitemia), do tempo de doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente. Gestantes, crianças

e primoinfectados estão sujeitos a maior gravidade e devem ser acompanhadas preferencialmente por um médico, principalmente se a infecção for por *P. falciparum*, que é responsável pela maioria dos casos letais. **O diagnóstico oportuno e o tratamento correto são os meios mais adequados para reduzir a gravidade e a letalidade por malária.**

Os sinais e os sintomas provocados por *Plasmodium* não são específicos, assemelhando-se aos de outras doenças febris agudas tais como dengue, chikungunya, zica, febre amarela, leptospirose, febre tifoide, infecção urinária, gripe e muitas outras. Essa ausência de especificidade dos sinais dificulta o diagnóstico clínico da doença. Dessa forma, **a tomada de decisão para o tratamento da malária deve ser sempre baseada na confirmação laboratorial.**

2.2.2 MALÁRIA COMPLICADA

O espectro clínico da malária pode variar de manifestações oligosintomáticas (poucos sintomas) até quadros graves e letais. **Portanto, é importante que os profissionais de Saúde estejam alertas e reconheçam os sinais de malária grave** (Quadro 1) para que as medidas adequadas sejam instituídas imediatamente. Observado qualquer sinal de gravidade, deve-se conduzir o paciente de acordo com as orientações para tratamento da malária grave.

QUADRO 1 – Manifestações clínicas e laboratoriais indicativas de malária grave e complicada⁶

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Dor abdominal intensa (ruptura de baço, mais frequente em *P. vivax*)
- Mucosas amareladas, icterícia (não confundir com mucosas hipocoradas)
- Mucosas muito hipocoradas (avaliada fora do ataque paroxístico febril)
- Redução do volume de urina a menos de 400 mL em 24 horas
- Vômitos persistentes que impeçam a tomada da medicação por via oral
- Qualquer tipo de sangramento
- Falta de ar (avaliado fora do ataque paroxístico febril)
- Extremidades azuladas (cianose)
- Aumento da frequência cardíaca (avaliar fora do acesso malárico)
- Convulsão ou desorientação (não confundir com o ataque paroxístico febril)
- Prostração (em crianças)
- Comorbidades descompensadas

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS

- Anemia grave
- Hipoglicemia
- Acidose metabólica
- Insuficiência renal
- Hiperlactatemia
- Hiperparasitemia ($> 250.000/\text{mm}^3$ para *P. falciparum*)

⁶WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the Treatment of Malaria**. Geneva: WHO, 2015.

2.3 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de malária, em pessoas procedentes de área de transmissão de malária, deve ser pensado nas seguintes situações:

- Presença de febre de qualquer intensidade, duração e frequência.
- Mal-estar, dor no corpo, dor nas articulações, fadiga, falta de apetite.
- Síndrome febril hemorrágica.
- Síndrome febril ictérica.
- Síndrome febril neurológica.
- Síndrome febril respiratória.
- Síndrome febril com forte dor abdominal, que pode ser ruptura do baço.⁷
- Indivíduos assintomáticos que residam na mesma localidade de pacientes com diagnóstico de malária.
- Gestantes, ainda que assintomáticas, durante as consultas do pré-natal.
- Doadores de sangue (seguindo métodos definidos pelo MS e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa).

2.3.1 DIAGNÓSTICO MICROSCÓPICO

O diagnóstico confirmatório da malária baseia-se no encontro de parasitos no sangue. **O método mais utilizado é a microscopia de gota espessa de sangue, colhida por punção digital e corada pelo método de Walker.** O exame cuidadoso da lâmina é considerado o padrão-ouro para a detecção e a identificação dos parasitos, que possibilita detectar

⁷SIQUEIRA, A. *et al.* Spleen Rupture in a Case of Untreated Plasmodium vivax Infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, California, v. 6, n. 12, p. e1934, 2012.

densidades baixas de parasitos (5-10 parasitos/ μ L de sangue), quando o exame é feito por profissional experiente. Contudo, nas condições de campo, a capacidade de detecção é de 100 parasitos/ μ L de sangue.

Com experiência, o exame da gota espessa permite diferenciação das espécies de *Plasmodium* e do estágio de evolução do parasito circulante. No entanto, um esfregaço pode ser feito em caso de dúvida ou inexperiência, porque permite melhor visualização das formas. Pode-se ainda calcular a densidade da parasitemia em relação aos campos microscópicos examinados (Quadro 2). A técnica demanda cerca de 60 minutos entre a coleta do sangue e o fornecimento do resultado. Sua eficácia diagnóstica depende da qualidade dos reagentes, de pessoal bem treinado e experiente na leitura das lâminas e de permanente supervisão, conforme controle de qualidade do diagnóstico de malária recomendado no Brasil. A densidade parasitária tem maior utilidade nas infecções por *P. falciparum*, já que alta parasitemia pode significar maior risco de desenvolvimento de formas graves da doença, situação em que o tratamento com drogas injetáveis deve ser considerado.

QUADRO 2 – Avaliação semiquantitativa e quantitativa da densidade parasitária pela microscopia da gota espessa de sangue⁸

NÚMERO DE PARASITOS CONTADOS/CAMPO	PARASITEMIA QUALITATIVA	PARASITEMIA QUANTITATIVA (por mm ³)
40 a 60 por 100 campos	+/-2	200-300
1 por campo	+	301-500
2-20 por campo	++	501-10.000
21-200 por campo	+++	10.001-100.000
200 ou mais por campo	++++	> 100.000

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009. 116 p.

2.3.2 TESTES DIAGNÓSTICOS RÁPIDOS – TDR

Baseiam-se na detecção de antígenos dos parasitos por anticorpos mono e policlonais, que são revelados por método imunocromatográfico. Comercialmente estão disponíveis em kits que permitem diagnósticos rápidos, entre 15 e 20 minutos. A sensibilidade para *P. falciparum* é maior que 90% quando comparado à gota espessa, para densidades maiores que 100 parasitos/ μ L de sangue. São de fácil execução e interpretação de resultados, dispensam o uso de microscópio e de treinamento prolongado de pessoal. Entre suas desvantagens estão: não medir o nível de parasitemia e a possível perda de qualidade quando armazenado por muitos meses em condições de campo. Os testes rápidos apresentam como resultado *P. falciparum*, *P. vivax* e malária mista devendo ser administrado o tratamento imediato conforme resultado apresentado no teste. **Apesar de menos sensíveis para *P. vivax*, os testes rápidos aplicam-se ao diagnóstico dessa espécie na ausência de microscopia ou profissional capacitado no local.**

Não se deve utilizar os testes rápidos para o seguimento clínico do paciente, porque podem ainda ser positivos, mesmo na ausência de parasitos viáveis. Isso pode, portanto, gerar o falso diagnóstico de resistência parasitária. Deve-se ter cautela com o uso de TDR até um mês após diagnóstico prévio confirmado.

No Brasil, conforme recomendações do PNCM, deve-se priorizar o uso dos TDRs em localidades onde o acesso ao diagnóstico microscópico é dificultado por distância geográfica ou incapacidade local do serviço de saúde (região extra-amazônia), bem como com intuito de ampliar a capacidade de diagnóstico, como nos casos de utilização nos finais de semana e após o horário de expediente.

Quando o diagnóstico da malária for realizado pelo TDR, deve-se marcar na ficha de notificação/investigação que o diagnóstico foi feito por este método, para evitar a subestimação do uso desse insumo pelos gestores.

2.3.3 DIAGNÓSTICO POR TÉCNICAS MOLECULARES

O uso de técnicas de biologia molecular tem sido frequente em unidades de referência de diagnóstico ou como forma de se fazer o controle de qualidade do exame microscópico.⁹ Contudo, em função do custo e demora para emissão do resultado, não é método diagnóstico rotineiro. Entretanto, quando realizada e apresentar resultado positivo, confirmam o diagnóstico de malária e, portanto, deve gerar notificação e tratamento apropriados.

IMPORTANTE LEMBRANÇA

A sorologia para pesquisa de anticorpos *antiPlasmodium* não deve ser realizada no caso de suspeita de malária! Seu resultado é relacionado a exposição prévia e é restrito apenas a estudos científicos. Sua solicitação no contexto clínico leva à demora no diagnóstico e maior risco de complicações.

A pesquisa de IgM *antiPlasmodium* deve ser solicitada apenas em casos de suspeita de **esplenomegalia tropical (esplenomegalia hiper-reativa da malária)**, condição rara na atualidade, em que um indivíduo com exposição repetida à infecção malárica apresenta aumento volumoso do baço, anemia, sem febre, com gota espessa negativa. Nesse caso, o tratamento deverá ser realizado com **cloroquina semanal (0,5 mg/kg por semana por seis meses)**.¹⁰

⁹TORRES, K. L. *et al.* Standardization of a very specific and sensitive single PCR for detection of *Plasmodium vivax* in low parasitized individuals and its usefulness for screening blood donors. **Parasitology Research**, [s. l.], v. 98, n. 6, p. 519-524, May 2006.

¹⁰ALECRIM, W. D.; ALECRIM, M. G.; ALBUQUERQUE, B. C. Esplenomegalia no Rio Ituxi, Amazonas, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 24, p. 54-57, 1982. Supl. 6.

3 TRATAMENTO DE MALÁRIA

3.1 Objetivos do tratamento de malária

O tratamento da malária visa atingir o parasito em pontos-chaves de seu ciclo evolutivo, que podem ser didaticamente resumidos em:

- a.** interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção;
- b.** destruição de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítos) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas; e
- c.** interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de drogas que impedem o desenvolvimento de formas sexuadas dos parasitos (gametócitos).

3.2 Orientações para o tratamento da malária no Brasil

3.2.1 COMPONENTE ESTRATÉGICO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

O MS considera que todas as doenças de perfil endêmico no País e que provocam impacto socioeconômico na população sejam alvos de políticas públicas específicas para seu controle, o que inclui a disponibilização gratuita de recursos diagnósticos e terapêuticos. Esses

recursos são gerenciados e disponibilizados aos usuários por meio de Programas Estratégicos, que seguem protocolos e normas específicas.

Os medicamentos e os imunobiológicos contemplados nos Programas Estratégicos são adquiridos pelo MS e distribuídos aos estados, abrangendo vários programas, entre eles o da malária. É responsabilidade das Secretarias de Estado de Saúde o armazenamento dos produtos e a distribuição às regionais de saúde e aos municípios.

Em razão disso, medicamentos específicos para o tratamento de malária não são disponibilizados comercialmente em farmácias privadas, o que tende a evitar a automedicação.

3.2.2 A PRESCRIÇÃO E A DISPENSAÇÃO DOS ANTIMALÁRICOS

A prescrição e a dispensação dos antimaláricos no Brasil deve ser feita apenas com resultado laboratorial confirmatório. Persistindo os sintomas, com exame negativo para malária, o exame poderá ser repetido a cada 24 horas, até que um diagnóstico seja definido.

Não é privativo do médico o manejo de malária e, portanto, pode ser realizado por profissionais de outras áreas da Saúde. Isso viabiliza a manutenção de ações preconizadas em rotinas, protocolos e diretrizes clínicas estabelecidas no SUS, incluindo estabelecimentos de saúde privados, que funcionam a partir da atuação integrada dos profissionais de Saúde.

Embora as dosagens dos medicamentos descritas nas tabelas deste Guia levem em consideração o grupo etário do paciente, é recomendável que as doses sejam fundamentalmente ajustadas ao peso do paciente sempre que possível, visando garantir a boa eficácia e a baixa toxicidade no tratamento da malária. Todavia, quando uma balança para verificação

do peso não estiver disponível, recomenda-se utilizar a dosagem de prescrição conforme a faixa etária indicada nas tabelas.

Tendo em vista que nenhuma medicação antimalárica está disponível na forma de xarope, no Brasil, e que a partição de comprimidos pode levar a subdosagens, as doses selecionadas para as faixas etárias nas tabelas foram definidas considerando a melhor relação entre eficácia e segurança.

IMPORTANTE LEMBRANÇA

- ➔ É da maior importância que todos os profissionais de Saúde envolvidos no tratamento da malária, desde o agente comunitário de saúde até o médico, orientem adequadamente, com linguagem compreensível, os pacientes quanto:
 - ao tipo de medicamento que está sendo oferecido;
 - à forma de ingeri-los e os respectivos horários; e
 - à importância de se completar o tratamento.
- ➔ Toda a medicação deve ser ingerida preferencialmente no mesmo horário, todos os dias, após uma refeição, evitando assim vômitos. Em caso de vômitos até 60 minutos da tomada, repetir toda a medicação e, se ocorrer após 60 minutos, não é necessário repetir a medicação.
- ➔ A parceria com profissionais da Estratégia de Saúde da Família (ESF) é fundamental. Sempre que possível procurar supervisionar a tomada das medicações antimaláricas, especialmente em crianças menores de 1 ano, gestantes, idosos, pessoas com outras doenças descompensadas, pessoas iletradas ou com alguma dificuldade de compreender a forma de tomada das medicações.

- ➔ Para evitar novo episódio de malária, lembrar sempre aos pacientes das medidas preventivas. Orientar o uso e distribuir, quando disponível, mosquiteiro impregnado com inseticida de longa duração (Mild) ou mosquiteiro comum para paciente com diagnóstico de malária e seus familiares.
- ➔ Caso esteja disponível no serviço um teste para detecção de deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), esse deve ser realizado antes da utilização da primaquina.¹¹ No caso do uso de tafenoquina, a realização do teste quantitativo de G6PD é obrigatória.

3.2.3 BOAS PRÁTICAS DE ARMAZENAMENTO

As boas práticas de armazenamento dos medicamentos são indispensáveis para a preservação de todo e qualquer fármaco de natureza perecível. Manter a estabilidade dos medicamentos durante a distribuição e o armazenamento é fundamental para garantir sua eficácia, reduzir perdas e, por fim, controlar problemas na saúde.

Um erro de armazenamento pode causar danos sérios à saúde, sua preservação deve ser garantida desde o início de sua produção até o momento de utilização pelo paciente. Sendo assim, as condições de estoque, tais como temperatura, armazenagem em ambientes controlados e, por fim, transporte, devem ser adequadas, garantindo a qualidade dos medicamentos dentro dos padrões ideais.

¹¹PEIXOTO, H. M. *et al.* Cost-effectiveness analysis of rapid diagnostic tests for G6PD deficiency in patients with *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon. **Malaria Journal**, [s. l.], v. 15, n. 82, 2016.

3.3 Esquemas recomendados para a malária não complicada

3.3.1 MALÁRIA POR *P. VIVAX* OU *P. OVALE*

Das espécies de *Plasmodium* que afetam o ser humano, apenas o *P. vivax* e o *P. ovale* têm hipnozoítos, a forma do parasito que se mantém dormente no fígado, e é responsável pelas recaídas. Dessa maneira, uma única picada de mosquito infectado pode causar vários episódios de malária subsequentes. Mesmo em pessoas que usaram a primaquina de forma correta, cerca de 30% ainda podem recair,¹² o que está possivelmente ligado à predisposição genética do indivíduo, que não metaboliza a droga para a sua forma ativa,¹³ ou resistência do parasito, o que ainda não está bem descrito na literatura. Nesses casos, uma solução para se evitar as frequentes recaídas é o aumento da dose da primaquina.

O objetivo do tratamento de *P. vivax* e de *P. ovale* é curar tanto a forma sanguínea quanto a forma hepática (cura radical), e assim prevenir recrudescência e recaída, respectivamente. Para isso, usa-se a combinação de dois medicamentos: cloroquina e primaquina. Apenas as 8-aminoquiloninas têm atividade contra os hipnozoítos (primaquina é a única desta classe, atualmente, em uso em todo o Brasil). A tafenoquina encontra-se em fase de implementação gradual no Brasil.

¹²BOULOS, M. *et al.* Frequency of malaria relapse due to *Plasmodium vivax* in a non-endemic region (São Paulo, Brazil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 143-146, mar./abr. 1991.

¹³SILVINO, A. C. R. *et al.* Variation in Human Cytochrome P-450 drug-metabolism genes: A gateway to the understanding of *plasmodium vivax* relapses. **PLoS ONE**, California, v. 13, n. 2, p. e0192534, 2016.

O tratamento é realizado com cloroquina por três dias (10 mg/kg no dia 1 e 7,5 mg/kg nos dias 2 e 3) e, para o tratamento radical, utiliza-se também primaquina, na dose de 0,5 mg/kg/dia, por sete dias. No Brasil o esquema de sete dias é usado para melhorar a adesão à primaquina, o que é reforçado pelo fato do esquema de 0,25 mg/kg por 14 dias não parecer ser superior ao de 7 dias.¹⁴ A primaquina tem também ação sinérgica com a cloroquina contra formas assexuadas. Portanto, quando a primaquina não é utilizada, o clareamento da parasitemia é mais lento e é maior a chance de recrudescência, isto é, o exame microscópico de seguimento positivar, geralmente dentro dos primeiros 42 dias após início do tratamento.¹⁵ **Essa é a razão pela qual se faz a cloroquina profilática nas gestantes durante toda a gravidez, já que não se pode usar a primaquina nesse grupo populacional.** Pela mesma razão, também se observa menor velocidade de clareamento da parasitemia em crianças abaixo de 6 meses de idade.¹⁶ A primaquina precisa ter sua dose corrigida pelo peso do paciente, porque sua distribuição acontece em todos os tecidos do corpo, diferentemente da cloroquina. Por isso, pacientes acima do peso, quando usam primaquina nas doses habituais, apresentam mais recaídas do que pacientes mais magros.¹⁷

¹⁴DAHER, A. *et al.* Evaluation of Plasmodium vivax malaria recurrence in Brazil. **Malaria Journal**, [s. l.], n. 18, 2019.

¹⁵COMMONS, R. J. *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. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 9, p. 1025-1034, Sept. 2018.

¹⁶SIQUEIRA, A. M. *et al.* Slow clearance of Plasmodium vivax with chloroquine amongst children younger than six months of age in the Brazilian Amazon. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 5, ago. 2014.

¹⁷DUARTE, E. C. *et al.* Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 65, n. 5, p. 471-476, Nov. 2001.

Esquemas de tratamento para *P. vivax* ou *P. ovale* estão ilustrados nas tabelas 1, 2, 3, 4 e 5.

Crianças até os 6 meses de idade devem ser tratadas com Artemisinín-Combined Therapy (ACT).

IMPORTANTE LEMBRANÇA

- ➔ Crianças menores de 10 kg não devem fazer tratamento com cloroquina com comprimidos fracionados, sendo necessária a escolha entre artemeter/lumefantrina (Tabela 1) ou artesunato/mefloquina (Tabela 2).
- ➔ Gestantes, puérperas até um mês de lactação¹⁸ e crianças menores de 6 meses não podem usar primaquina nem tafenoquina.
- ➔ Pessoas com deficiência suspeita ou confirmada de G6PD (atividade abaixo de 30%) deverão fazer a primaquina na dose semanal (0,75 mg/dose) por 8 semanas¹⁹ (Tabela 5).
- ➔ Gestantes, puérperas, menores de 16 anos e pessoas com atividade de G6PD abaixo de 70% não podem usar tafenoquina.
- ➔ Gestantes com infecções por *P. vivax* ou *P. ovale* devem usar o tratamento convencional com cloroquina por três dias e cloroquina profilática (5 mg/kg/dose/semana) até o fim do primeiro mês de lactação, para prevenção de recaídas.
- ➔ Como a primaquina é utilizada por sete dias, muitos pacientes não costumam tomar a medicação até o final. Após o terceiro dia de tratamento, quando já se sentem melhores, alguns pacientes param de tomar a primaquina. Assim, é preciso orientar sobre a necessidade de adesão, ainda que o paciente esteja sem sintomas.

¹⁸GILDER, M. E. *et al.* Primaquine Pharmacokinetics in Lactating Women and Breastfed Infant Exposures. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 67, n. 7, p. 1000-1007, Oct. 2018.

¹⁹KHENG, S. *et al.* Tolerability and safety of weekly primaquine against relapse of Plasmodium vivax in Cambodians with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 203, 2015.

TABELA 1 – Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* – OPÇÃO 1

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
										
 <6 meses <5 Kg	AL	AL	AL	AL	AL	AL				
 6-11 meses 5-9 Kg	AL	AL 5	AL	AL 5	AL	AL 5	5	5	5	5
 1-3 anos 10-14 Kg	CQ	5 5	CQ	5 5	CQ	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
 4-8 anos 15-24 Kg	CQ CQ	15	CQ	15	CQ	15	15	15	15	15
 9-11 anos 25-34 Kg	CQ CQ	15	CQ CQ	15	CQ CQ	15	15	15	15	15
 12-14 anos 35-49 Kg	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
 >15 anos 50-69 Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	CQ CQ CQ	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
 70-89 Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15
 90-120 Kg	CQ CQ CQ CQ	15 15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15 15	CQ CQ CQ	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15

 Cloroquina 150 mg  Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg  Primaquina 5 mg  Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Paciente: nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

TABELA 2 – Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* – OPÇÃO 2

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
 <6 meses <5Kg										
 6-11 meses 5-9Kg										
 1-3 anos 10-14Kg		 		 		 	 	 	 	 
 4-8 anos 15-24Kg	 									
 9-11 anos 25-34Kg	 		 		 					
 12-14 anos 35-49Kg	  	 	  	 	  	 	 	 	 	 
 >15 anos 50-69Kg	   	 	  	 	  	 	 	 	 	 
 70-89Kg	   	  	  	  	  	  	  	  	  	  
 90-120Kg	   	   	  	   	  	   	   	   	   	   

 Cloroquina 150 mg  Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg  Primaquina 5 mg  Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Paciente nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

GESTANTES

Malária por *P. vivax* ou *P. ovale*

Gestantes e crianças com menos de 6 meses de idade não podem usar primaquina. No caso de infecções por *P. vivax* ou *P. ovale*, as gestantes devem usar o tratamento com cloroquina por três dias e cloroquina profilática (5 mg/kg/dose) semanalmente até um mês de aleitamento, para prevenção de recaídas.

TABELA 3 – Tratamento de malária por *P. vivax* ou *P. ovale* em gestantes

IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3	CLOROQUINA SEMANAL ATÉ UM MÊS DE ALEITAMENTO
 9-11 anos 25-34Kg	 	 	 	
 12-14 anos 35-49Kg	  	  	  	 
 >15 anos 50-69Kg	   	  	  	 
 70-89Kg	   	  	  	  
 90-120Kg	   	  	  	   

 **Cloroquina 150 mg**

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes que pesem mais de 120 kg (não contemplados nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Se surgir urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou falta de ar, buscar urgentemente auxílio médico. • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

Tratamento para recorrência entre 5 e 60 dias

Caso o paciente volte a apresentar malária por *P. vivax* do Dia 5 (D4) ao Dia 60, após início de tratamento, pode ter havido falha tanto da cloroquina quanto da primaquina, ou de ambos. Nesses casos, o ideal é utilizar um novo esquema que seja mais eficaz. O tratamento recomendado é o uso de artemeter/lumefantrina (Tabela 4) ou artesunato/mefloquina (Tabela 5) durante três dias (opção em caso de falha da cloroquina), e primaquina (0,5 mg/kg/dia) por 14 dias, esquema com maior eficácia na ação anti-hipnozoítos²⁰.

²⁰GOLLER, J. L. *et al.* Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 203-207, Feb. 2007.

TABELA 4 – Tratamento de recorrência em até 60 dias para *P. vivax* – OPÇÃO 1

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4 ATÉ DIA 14
							
 <6 meses <5Kg	AL	AL	AL	AL	AL	AL	
 6-11 meses 5-9Kg	AL	AL 5	AL	AL 5	AL	AL 5	5
 1-3 anos 10-14Kg	AL	AL 5 5	AL	AL 5 5	AL	AL 5 5	5 5
 4-8 anos 15-24Kg	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL 15	15
 9-11 anos 25-34Kg	AL AL AL	AL AL 15 AL	AL AL AL	AL AL 15 AL	AL AL AL	AL AL 15 AL	15
 12-14 anos 35-49Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	15 15
 >15 anos 50-69Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL	15 15
 70-89Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	15 15 15
 90-120Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	15 15 15 15

AL Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg 5 Primaquina 5 mg 15 Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

TABELA 5 – Tratamento de recorrência em até 60 dias para *P. vivax* – OPÇÃO 2

IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4 ATÉ DIA 14
 <6 meses <5Kg				
 6-11 meses 5-9Kg	 	 	 	
 1-6 anos 10-18Kg	   	   	   	 
 7-11 anos 19-29Kg	 	 	 	
 12-14 anos 30-49Kg	   	   	   	 
 >15 anos 50-69Kg	   	   	   	 
 70-89Kg	    	    	    	  
 90-120Kg	    	    	    	   

 Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg

 Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg

 Primaquina 5 mg

 Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes que pesem mais de 120 kg (não contemplados nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou f.

• Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

TRATAMENTO DE PACIENTES DEFICIENTES DE G6PD

Pessoas com deficiência de G6PD não costumam ter sintoma ao longo da vida, exceto quando fazem uso de medicações como a primaquina. Como a deficiência está ligada ao cromossomo X, homens têm mais chance de apresentá-la, o que ocorre em cerca de 5% das pessoas que vivem na Amazônia brasileira.²¹ O uso de primaquina em pessoas com deficiência mais grave pode até levar à morte, como já demonstrado no Brasil, caso não haja atendimento especializado oportuno.²² A possibilidade de que isso seja observado com o uso de tafenoquina é alta.

Caso esteja disponível no serviço de saúde teste quantitativo ou qualitativo para detecção de deficiência da G6PD, ele deverá ser realizado antes do uso da primaquina. Pacientes deficientes devem ser tratados com cautela. No caso de um paciente com atividade enzimática abaixo de 30%, o regime de primaquina com dose semanal por oito semanas (0,75 mg/kg/semana) é recomendado desde que realizado sob supervisão médica em áreas com acesso a cuidados de saúde terciários. A dose de primaquina ajustada por peso (0,75 mg/kg/dia) deve ser iniciada no dia 4 após o tratamento com cloroquina (dia 1 ao dia 3). A Tabela 6 mostra o tratamento semanal ajustado pelo peso do paciente.

²¹MONTEIRO, W. M. *et al.* G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 5, Aug. 2014.

²²LACERDA, M. V. G. *et al.* Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of plasmodium vivax malaria: To what extent does this parasite kill?. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 55, n. 8, p. e67-74, Oct. 2012.

TABELA 6 – Tratamento semanal de primaquina (0,75mg/Kg/semana) para malária por *P. vivax* em deficiência de G6PD

IDADE/PESO	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8
 6-11 meses 5-9Kg	5	5	5	5	5	5	5	5
 1-3 anos 10-14Kg	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
 4-8 anos 15-24Kg	15	15	15	15	15	15	15	15
 9-11 anos 25-34Kg	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
 12-14 anos 35-49Kg	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15
 >15 anos 50-69Kg	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15
 70-89Kg	15 15 15 15 15	15 15 15 15 15	15 15 15 15 15	15 15 15 15 15	15 15 15 15 15	15 15 15 15 15	15 15 15 15 15	15 15 15 15 15
 90-120Kg	15 15 15 15 15 15	15 15 15 15 15 15	15 15 15 15 15 15	15 15 15 15 15 15	15 15 15 15 15 15	15 15 15 15 15 15	15 15 15 15 15 15	15 15 15 15 15 15

5 Primaquina 5 mg **15** Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes que pesem mais de 120 kg (não contemplados nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou fadiga, suspender o tratamento e procurar atendimento médico imediatamente. • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

IMPORTANTE LEMBRANÇA

- ➔ O uso da primaquina e da tafenoquina em pessoas com deficiência de G6PD pode resultar em manifestações clínicas de hemólise (destruição das hemácias) como anemia grave, urina escura (cor semelhante a café ou refrigerante de cola), fadiga e icterícia (pele e olhos amarelados) (Figura 2). Tais manifestações costumam surgir até o quinto dia de uso da primaquina, podendo apresentar como complicação anemia grave, com necessidade de transfusão de hemácias, e insuficiência renal aguda, com necessidade de diálise.²³ O diabetes é mais frequente em pessoas com deficiência de G6PD.²⁴

FIGURA 2 – Urina escura (cor de café ou refrigerante de cola) de paciente deficiente de G6PD com hemólise por primaquina²⁵



²³BRITO-SOUSA, J. D. *et al.* Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study From the Brazilian Amazon. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 69, n. 8, p. 1440-1442, Sept. 2019.

²⁴SANTANA, M. S. *et al.* High frequency of diabetes and impaired fasting glucose in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Western Brazilian Amazon. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 74-76, July 2014.

²⁵FIDELIS JUNIOR, E. S. **Efeito hemolítico da primaquina**. 2019. 1 Fotografia.

- ➔ Na ausência de teste quantitativo ou qualitativo para detecção de deficiência de G6PD, é importante aconselhar o paciente a monitorar manifestações clínicas de hemólise durante o tratamento. Caso haja aparecimento desses sintomas ou suspeita da deficiência de G6PD, a primaquina diária deverá ser interrompida e o paciente deverá ser encaminhado para a referência médica estadual para investigação e manejo, tendo em vista que o caso pode ser fatal e facilmente confundido com outras síndromes ictericas como hepatite. Após a estabilização do paciente, o regime de primaquina semanal deverá ser iniciado contra recaídas (Tabela 7).
- ➔ Casos com suspeita de hemólise devem ser notificados à Anvisa pelo sistema *on-line* **VigiMed** (<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>). Qualquer pessoa pode notificar um caso.

3.3.2 MALÁRIA POR *P. MALARIAE*

O tratamento de *P. malariae* assemelha-se ao tratamento para malária *vivax* (apenas cloroquina por três dias), porém sem a necessidade de uso da primaquina.

3.3.3 MALÁRIA POR *P. FALCIPARUM* E INFECÇÕES MISTAS

É recomendação da OMS o tratamento de *P. falciparum* com uma terapia combinada com algum derivado de artemisinina (ACT). A eficácia e a segurança de artesunato/mefloquina e artemeter/lumefantrina são bastante semelhantes. Recomenda-se o uso de artemeter/lumefantrina (Tabela 7) ou artesunato/mefloquina (Tabela 8) para o tratamento de *P. falciparum*, conforme a disponibilidade local. A combinação artesunato/mefloquina possui a vantagem de ter apenas uma administração diária, maior meia-vida da mefloquina, o que permite profilaxia

pós-tratamento, sem aparente risco de indução de resistência,²⁶ além da apresentação pediátrica na forma de comprimido que se degrada em água, o que facilita a administração para crianças menores. A mefloquina, na dose fracionada em três dias, está associada a menor risco de eventos neuropsiquiátricos. Caso ocorram, o fracionamento da dose os torna mais brandos,²⁷ em comparação com mefloquina administrada em dose única.

Apesar da ausência de evidências robustas para o uso de ACT em gestantes no primeiro trimestre e crianças abaixo de 6 meses de idade, trata-se da melhor opção nesses grupos, com comprovada diminuição da morbimortalidade, quando comparados ao grupo tratado com quinina.²⁸ Portanto, ACT devem ser utilizados, quando necessário, ao longo de toda a gestação (tabelas 9 e 10), incluindo o primeiro trimestre. Recomenda-se nesses casos o seguimento da mãe ao longo de toda a gestação – com realização mensal de Lâmina de Verificação de Cura (LVC) – e o monitoramento do bebê após o nascimento.

²⁶PEIXOTO, H. M.; MARCHESINI, P. B.; DE OLIVEIRA, M. R. F. Efficacy and safety of artesunate-mefloquine therapy for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: systematic review and meta-analysis. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], Dec. 2016.

²⁷FREY, S. G. *et al.* Artesunate-mefloquine combination therapy in acute *Plasmodium falciparum* malaria in young children: A field study regarding neurological and neuropsychiatric safety. **Malaria Journal**, [s. l.], v. 9, n. 291, 2010.

²⁸MCGREADY, R. *et al.* Adverse effects of *falciparum* and *vivax* malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: A population-based study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 388-396, May 2012.

A primaquina deve ser administrada em dose única no primeiro dia do tratamento, na dose de 0,5 mg/kg (tabelas 8 e 9), independentemente da atividade da enzima G6PD, por se tratar de baixa dose. O uso dessa medicação, com as artemisininas, garante a eliminação de gametócitos maduros circulantes na periferia, bloqueando assim a transmissão para os vetores, interrompendo o ciclo da doença.²⁹ Ainda que o gametócito não seja visto ao exame da gota espessa, a primaquina deve ser administrada de forma sistemática, exceto em menores de 6 meses e gestantes.

²⁹WHITE, N. J. Primaquine to prevent transmission of falciparum malaria. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 175-181, Feb. 2013.

TABELA 7 – Tratamento de malária por *P. falciparum* – OPÇÃO 1

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3	
						
 <6 meses <5Kg						
 6-11 meses 5-9Kg		 				
 1-3 anos 10-14Kg						
 4-8 anos 15-24Kg	 	  	 	 	 	 
 9-11 anos 25-34Kg	  	   	  	  	  	  
 12-14 anos 35-49Kg	   	     	   	   	   	   
 >15 anos 50-69Kg	   	     	   	   	   	   
 70-89Kg	   	      	   	   	   	   
 90-120Kg	   	       	   	   	   	   

 Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg  Primaquina 5 mg  Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes com essa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Se surgir urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou falha sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

TABELA 8 – Tratamento de malária por *P. falciparum* – OPÇÃO 2

IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3
 <6 meses <5Kg			
 6-11 meses 5-9Kg	 		
 1-6 anos 10-18Kg	  	 	 
 7-11 anos 19-29Kg	 		
 12-14 anos 30-49Kg	   	 	 
 >15 anos 50-69Kg	   	 	 
 70-89Kg	   	 	 
 90-120Kg	   	 	 

 Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg
  Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg
  Primaquina 5 mg
  Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes que pesem mais de 120 kg (não contemplados nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou falta de ar, buscar urgentemente auxílio médico. • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferenci

Fonte: Autoria própria.

TABELA 9 – Tratamento de malária por *P. falciparum* em gestantes – OPÇÃO 1

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3	
						
 9-11 anos 25-34Kg	  	  	  	  	  	  
 12-14 anos 35-49Kg	   	   	   	   	   	   
 >15 anos 50-69Kg	   	   	   	   	   	   
 70-89Kg	   	   	   	   	   	   
 90-120Kg	   	   	   	   	   	   

 **Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg**

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes que pesem mais de 120 kg (não contemplados nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou falta de ar, buscar urgentemente auxílio médico. • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

TABELA 10 – Tratamento de malária por <i>P. falciparum</i> em gestantes – OPÇÃO 2			
IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3
 12-14 anos 35-49Kg	 	 	 
 >15 anos 50-69Kg	 	 	 
 70-89Kg	 	 	 
 90-120Kg	 	 	 

 Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes que pesem mais de 120 kg (não contemplados nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou falta de ar, buscar urgentemente auxílio médico. • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

3.3.4 MALÁRIA POR INFECÇÕES MISTAS

Para pacientes com infecção mista por *P. falciparum* e *P. vivax* (ou *P. ovale*), o tratamento deve incluir artemerter/lumefantrina (Tabela 8) ou artesunato/mefloquina (Tabela 9), que são drogas esquizotílicas sanguíneas eficazes para todas as espécies, associando-as à primaquina por sete dias (para o tratamento radical de *P. vivax*), nas doses especificadas nas tabelas 1 e 2.

TABELA 11 – Tratamento de malária mista – **OPÇÃO 1**

IDADE/PESO	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
										
 <6 meses <5Kg	AL	AL	AL	AL	AL	AL				
 6-11 meses 5-9Kg	AL	AL 5	AL	AL 5	AL	AL 5	5	5	5	5
 1-3 anos 10-14Kg	AL	AL 5 5	AL	AL 5 5	AL	AL 5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
 4-8 anos 15-24Kg	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL 15	AL AL	AL AL 15	15	15	15	15
 9-11 anos 25-34Kg	AL AL AL	AL AL AL 15	AL AL AL	AL AL AL 15	AL AL AL	AL AL AL 15	15	15	15	15
 12-14 anos 35-49Kg	AL AL AL AL	AL AL AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL AL AL 15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
 >15 anos 50-69Kg	AL AL AL AL	AL AL AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL AL AL 15 15	15 15	15 15	15 15	15 15
 70-89Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15	15 15 15
 90-120Kg	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	AL AL AL AL	AL AL 15 15 AL AL 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15	15 15 15 15

AL Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg 5 Primaquina 5 mg 15 Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Paciente nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

TABELA 12 – Tratamento de malária mista – **OPÇÃO 2**

IDADE/PESO	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7
 <6 meses <5Kg							
 6-11 meses 5-9Kg	 	 	 				
 1-6 anos 10-18Kg	   	   	   	 	 	 	 
 7-11 anos 19-29Kg	 	 	 				
 12-14 anos 30-49Kg	   	   	   	 	 	 	 
 >15 anos 50-69Kg	   	   	   	 	 	 	 
 70-89Kg	   	   	   	 	 	 	 
 90-120Kg	   	   	   	 	 	 	 

 Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg
  Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg
  Primaquina 5 mg
  Primaquina 15 mg

IMPORTANTE: • Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não podem usar a primaquina. • Pacientes que pesem mais de 120 kg (não contemplados nessa tabela) devem ter sua dose de primaquina calculada pelo peso. • Caso surja urina escura, icterícia, pele e olhos amarelos, tontura ou falta de ar, buscar urgentemente auxílio médico. • Sempre que possível, supervisionar o tratamento. • Administrar os medicamentos preferencialmente após as refeições.

Fonte: Autoria própria.

Em infecções mistas, gestantes em qualquer trimestre e crianças menores de 6 meses devem ser tratadas somente com o ACT, no entanto, gestantes devem fazer cloroquina profilática de recaídas (5 mg/kg/dose) semanalmente até o primeiro mês da lactação, para prevenção de recaídas, já que não podem usar primaquina por sete dias.

3.3.5 RECORRÊNCIA POR *P. FALCIPARUM*

No caso de falha de tratamento após o uso de artemeter/lumefantrina (Opção 1) em até 28 dias após o início do tratamento, recomenda-se o uso do esquema terapêutico com artesunato/mefloquina – Tabela 7 (Opção 2).

Em caso de falha de tratamento após o uso de artesunato/mefloquina (Opção 2) em até 42 dias após o início do tratamento, recomenda-se o uso do esquema terapêutico com artemeter/lumefantrina – Tabela 6 (Opção 1).

IMPORTANTE LEMBRANÇA

Caso o exame da gota espessa ainda seja positivo no D3, com presença de formas assexuadas, e não apenas o gametócito de *P. falciparum*, e com a garantia de que houve adesão ao tratamento preconizado, comunicar o fato imediatamente ao gestor municipal, estadual e à CGZV/SVS/MS, pois existe a possibilidade de resistência à artemisinina, que ainda não foi detectada em nosso País³⁰.

³⁰MÉNARD, D. *et al.* A worldwide map of *Plasmodium falciparum* K13-propeller polymorphisms. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], June 2016.

Caso o paciente apresente alguma parasitemia na gota espessa, seja de formas sexuadas ou assexuadas, e já tenha sido tratado para malária *P. falciparum* há mais de 42 dias, tratar como se fosse caso novo, ainda que o paciente não apresente sintomas.

3.4 Esquemas recomendados para malária complicada

Embora a maioria dos casos de malária grave seja causada por infecções por *P. falciparum*, as por *P. vivax* também podem causar doença grave e morte, seja por ruptura espontânea ou traumática do baço, complicações respiratórias ou anemia grave, especialmente em pacientes com doenças concomitantes, pacientes debilitados e desnutridos.³¹ Também não é raro que formas complicadas de malária vivax (com icterícia ou sangramento) estejam associadas a coinfeções, tais como dengue.³²

Qualquer paciente com exame positivo para malária que apresente um dos sinais e/ou sintomas relacionados no Quadro 1 deve ser considerado um doente grave, e o tratamento deve ser realizado de preferência em unidade hospitalar de referência. Nesses casos, o principal objetivo do tratamento é evitar a morte do paciente. Quanto mais rápida for iniciada a terapia antimalárica, mais alta a chance de recuperação do paciente.

³¹SIQUEIRA, A. M. *et al.* Characterization of *Plasmodium vivax*-associated admissions to reference hospitals in Brazil and India. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 13, p. 57, Mar. 2015.

³²MAGALHÃES, B. M. L. *et al.* *P. vivax* Malaria and Dengue Fever Co-infection: A Cross-Sectional Study in the Brazilian Amazon. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. e3239, Oct. 2014.

A malária grave deve ser considerada emergência médica. Portanto, a permeabilidade das vias aéreas deve estar garantida e os parâmetros da respiração e circulação avaliados. Caso seja possível, o peso do paciente deve ser aferido ou estimado, para facilitar os cálculos dos medicamentos a serem administrados. Um acesso venoso adequado deve ser providenciado e as seguintes determinações laboratoriais solicitadas: glicemia, hemograma, quantificação da parasitemia (em caso de infecção por *P. falciparum*), gasometria arterial e exames de função renal e hepática. Exame clínico-neurológico minucioso deve ser realizado, com especial atenção para o estado de consciência do paciente, registrando-se o escore da escala de coma (por exemplo, a escala de Glasgow em adultos e a escala de coma de Blantyre em crianças). A malária grave geralmente é conduzida como um caso de sepse grave, sendo que a prescrição de antibióticos de amplo espectro deve ser sempre avaliada a todo instante, devido à possibilidade de coinfeção bacteriana, especialmente em pacientes imunodeprimidos, sondados ou internados em unidade de tratamento intensivo (UTI).

A orientação da OMS é tratar adultos e crianças com malária grave (incluindo crianças menores/lactentes e gestantes em todos os trimestres de gestação e em período de amamentação) com artesunato intravenoso (IV) ou intramuscular (IM), um antimalárico potente e de ação rápida, por no mínimo 24 horas e até que possam tomar medicação oral (**completar então o tratamento preconizado por espécie parasitária – respeitando as restrições de uso da primaquina**) (Figura 3). Crianças com peso inferior a 20 kg devem receber maior dose parenteral de artesunato (3,0 mg/kg/dose) do que crianças com mais de 20 kg e adultos (2,4 mg/kg/dose) para garantir uma exposição equivalente ao medicamento.

Assim que o paciente puder usar a medicação oral, deve-se prescrever um ACT por três dias, ainda que ao final dos sete dias de uso de artesunato injetável.

Caso um paciente tenha o diagnóstico de malária complicada e o artesunato injetável não estiver disponível na unidade para uso imediato, deve-se fazer uso de algum ACT disponível até que a medicação injetável seja disponibilizada . O uso de clindamicina IV também é uma opção alternativa, apesar de sua ação esquizotóxica lenta (20 mg/kg/dia, dividido em três doses, por sete dias).

FIGURA 3 – Esquema de tratamento de malária grave³³

ARTESUNATO INJECTÁVEL PARA TRATAMENTO DA MALÁRIA GRAVE



DESCRIÇÃO DO PRODUTO¹

Dose: Pacientes de menos de 20 kg : 3.0 mg/kg
Pacientes de mais de 20 kg : 2.4 mg/kg

Pode ser dada por via intravenosa (IV) ou via intramuscular (IM)
IV é a via preferida de administração.
Para mais informações, leia o folheto informativo do medicamento.

* Água para injeção não é um diluente apropriado

1 PESE O PACIENTE

2 VERIFIQUE O NÚMERO DE FRASCO(S) NECESSÁRIO(S)

Peso	Menos de 25 kg	26-50 kg	51-75 kg	76-100 kg
Frasco de 60 mg	1	2	3	4

3 RECONSTITUA

■ Active o medicamento: artesunato pó + 1 ampola de bicarbonato

A. Artesunato em pó + Ampola de bicarbonato

B. Injete o conteúdo da ampola de bicarbonato (1 ml) no frasco de artesunato.

C. Agite até dissolver. A solução ficará turva.

D. A solução reconstituída ficará transparente em cerca de 5 minutos. Descarte se não ficar transparente.

4 DILUA

- Artesunato reconstituído + solução salina (ou dextrose a 5%)
■ Volume de diluição

	IV	IM
Volume de solução de bicarbonato	1 ml	1 ml
Volume de solução salina	5 ml	2 ml
Volume total	6 ml	3 ml
Concentração da solução de artesunato	10 mg/ml	20 mg/ml

IMPORTANT

Água para injeção não é um diluente

A. Artesunato em pó + Ampola de Salina Líquida

B. Retire o ar do frasco.

C. Injete o volume de solução salina requerido na solução reconstituída.

D. A solução de artesunato está pronta para ser usada.

5 CALCULE A DOSE

- Calcule e retire a dose necessária a em ml de acordo com a via de administração

Via intravenosa (IV)
Concentração : 10 mg/ml

3.0 mg x peso corporal (kg)
Solução artesunato IV
Concentração 10 mg/ml

Exemplo:
Dose necessária (ml) para uma criança de 8 kg:
 $3.0 \times 8 = 2.4 \text{ ml}$
2.4 ml arredondado para 3 ml

Via intramuscular (IM)
Concentração : 20 mg/ml

3.0 mg x peso corporal (kg)
Solução artesunato IM
Concentração 20 mg/ml

Exemplo:
Dose necessária (ml) para uma criança de 8 kg:
 $3.0 \times 8 = 1.2 \text{ ml}$
1.2 ml arredondado para 2 ml

Concentração : 10 mg/ml
2.4 mg x peso corporal (kg)
Solução artesunato IV
Concentração 10 mg/ml

Exemplo:
Dose necessária (ml) para uma criança de 26 kg:
 $2.4 \times 26 = 6.24 \text{ ml}$
6.24 ml arredondado para 7 ml

Concentração : 20 mg/ml
2.4 mg x peso corporal (kg)
Solução artesunato IM
Concentração 20 mg/ml

Exemplo:
Dose necessária (ml) para uma criança de 26 kg:
 $2.4 \times 26 = 3.12 \text{ ml}$
3.12 ml arredondado para 4 ml

Peso kg	Dose mg	Dose ml
20-25	60	6
26-29	70	7
30-33	80	8
34-37	90	9
38-41	100	10
42-45	110	11
46-50	120	12
51-54	130	13
55-58	140	14
59-62	150	15
63-66	160	16
67-70	170	17
71-75	180	18
76-79	190	19
80-83	200	20
84-87	210	21
88-91	220	22
92-95	230	23
96-100	240	24

Nota: O limite superior para cada faixa de peso é de 0.9 kg, ou seja 14 - 16 kg deve ser utilizado para pesos entre 14 - 10.9 kg

6 ADMINISTRE

IV: injeção lenta de 3-4 ml por minuto.

IM: injeção lenta. Divida as doses superiores a 5 ml em locais diferentes.

7 POSOLOGIA

Dê um 3 parteral doses, mesmo que o paciente possa tomar a medicação por via oral:

- Dia 1 Dose 1: na admissão (0 Hora)
Dose 2: 12 horas depois
- Dia 2 Dose 3: 24 horas após a primeira dose

• Após as 3 doses parenterais:

- Se o paciente não pode tomar medicação oral, continuar com o tratamento parenteral a cada 24 horas, por um máximo de 7 dias, até que a medicação oral possa ser administrada.
- Se o paciente pode tomar medicação oral, prescrever um curso de 3 dias completos de terapia combinada com derivados de artemisinina (ACT) por via oral. T.

• Avalie o estado do paciente regularmente.

IMPORTANTE

- Prepare uma solução nova para cada administração.
- Descarte qualquer solução não usada.

Esta ajuda de trabalho destina-se a demonstrar aos profissionais de saúde como preparar e administrar Artesunato injectável, um tratamento para a malária grave. Não se destina a fornecer aconselhamento médico pessoal. A responsabilidade pela interpretação e uso deste material é do leitor. Em nenhum caso a MMV deve ser responsabilizada por danos decorrentes do seu uso.

© 2014 Medicines for Malaria Venture (MMV). Todos os direitos reservados. Uma cópia deste material só pode ser feita mediante autorização escrita da MMV.

³³WORLD HEALTH ORGANIZATION. Artesunato injectável para tratamento da malária grave. Disponível em: http://default/files/uploads/docs/access/Injectable_Artesunate_Tool_Kit/InjectableArtesunate_posterPT.pdf. Ace

Com o tratamento medicamentoso, deve-se manter todas as medidas de suporte à vida do paciente. Após evidência de melhora das complicações da malária grave, deve-se preocupar com a prevenção de recrudescência, da transmissão ou da emergência de resistência.

3.5 Eventos adversos

Notificar qualquer reação adversa aos antimaláricos à Anvisa, pelo VigiMED (<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>). Qualquer pessoa pode notificar um caso nesse sistema.

O evento adverso mais sério associado ao uso de antimaláricos é a hemólise, que acontece após uso de primaquina em pessoas com deficiência de G6PD. O quadro de hemólise geralmente acontece após dois dias de uso da primaquina, o que faz com que pacientes e profissionais de saúde não associem o quadro ao uso da medicação. O primeiro sinal de hemólise é o escurecimento da urina, sendo que mal-estar, fadiga, icterícia (pele e olhos amarelados), ausência de urina e mesmo febre podem aparecer. Muitas vezes o quadro é confundido com anemia da malária ou hepatite após malária.

Para pacientes que apresentam prurido após o uso de cloroquina – cerca de 20% da população³⁴ – raramente a medicação deve ser suspensa. Portanto, deve-se tranquilizar o paciente, considerando que o evento será transitório, porém costuma repetir-se em futuras administrações.

³⁴BALLUT, P. C. *et al.* Prevalence and risk factors associated to pruritus in Plasmodium vivax patients using chloroquine in the Brazilian Amazon. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 128, n. 3, p. 504-508, Dec. 2013.

O prurido pode também ser minimizado pelo fracionamento da dose diária, ou utilização de codeína e tramadol. Sugere-se que novos episódios de malária nesses pacientes sejam tratados com ACTs, como discriminado nas tabelas de tratamento de malária mista.

No caso do uso de artesunato injetável ou ACT, os derivados de artemisinina podem induzir importante anemia até um mês após seu uso.³⁵ Isso ocorre com maior frequência em primoinfectados, com parasitemias elevadas, caracterizando-se pela ocorrência súbita de hemólise cerca de 10 a 21 dias após o tratamento com derivados de artemisinina, acompanhada de anemia por elevado DHL sem a presença de parasitemia. Esta ocorrência deve ser notificada à Anvisa.

Raramente, na dose dividida em três dias, a mefloquina contida na combinação artesunato/mefloquina pode levar a eventos neuropsiquiátricos, mas caso isso seja observado em concomitância com o uso da medicação, o evento também deve ser relatado à Anvisa.

³⁵ Jauréguiberry, S. *et al.* Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. **Blood**, [s. l.], v. 124, n. 2, p. 167-175, July 2014.

4 PREVENÇÃO E PROFILAXIA DE MALÁRIA NO BRASIL

4.1 Medidas de prevenção para reduzir o risco de adquirir malária

Fora de áreas de transmissão de malária, para determinar o risco individual de adquirir malária, é necessário que o profissional obtenha informações detalhadas sobre possíveis viagens cujos roteiros incluam as características descritas a seguir, que são aquelas que oferecem risco elevado de transmissão e, conseqüentemente, de manifestação de malária grave em viajantes.

SITUAÇÕES DE RISCO ELEVADO DE TRANSMISSÃO DE MALÁRIA

- ➔ **Itinerário da viagem:** destino que inclua local com níveis elevados de transmissão de malária e/ou transmissão em perímetro urbano. Nesses casos considerar ainda:
- ➔ **Objetivo da viagem:** viajantes que realizam atividades do pôr do sol ao amanhecer.
- ➔ **Condições de acomodação:** dormir ao ar livre, em acampamentos, barcos ou habitações precárias sem proteção contra mosquitos.
- ➔ **Duração da viagem:** período da viagem maior que o período de incubação da doença, ou seja, permanecer no local tempo maior que o período mínimo de incubação da doença (sete dias).
- ➔ **Época do ano:** viagem próxima ao início ou término da estação chuvosa.

- ➔ **Altitude do destino:** destinos até 1.000 m de altitude.
- ➔ Caso o acesso ao sistema de saúde no destino seja distante mais de 24 horas.

APRESENTAM RISCO ELEVADO DE DOENÇA GRAVE

- ➔ Indivíduos provenientes de áreas onde a malária não é endêmica.
- ➔ Crianças menores de 5 anos de idade.
- ➔ Gestantes.
- ➔ Idosos.
- ➔ Esplenectomizados.
- ➔ Pessoas com imunodeficiência.
- ➔ Neoplasias em tratamento.
- ➔ Transplantados.

Independentemente do risco de exposição à malária, o viajante deve ser informado sobre as principais manifestações da doença e orientado a procurar assistência médica imediatamente ao apresentar qualquer sinal ou sintoma. As medidas de proteção contra picadas de mosquitos devem ser enfaticamente recomendadas a todos os viajantes com destino a áreas com risco de transmissão de malária.

PROTEÇÃO CONTRA PICADAS DE INSETOS

- ➔ Informação sobre o horário de maior atividade de mosquitos vetores de malária, do pôr do sol ao amanhecer.
- ➔ Uso de roupas claras e com manga longa, durante atividades de exposição elevada.
- ➔ Uso de medidas de barreira, tais como telas nas portas e janelas, ar-condicionado e uso de mosquiteiro impregnado com inseticida de longa duração.
- ➔ Uso de repelente à base de DEET (N-N-dietilmetatoluamida) que deve ser aplicado nas áreas expostas da pele, seguindo a orientação do fabricante. Em crianças menores de 2 anos de idade não é recomendado o uso de repelente sem orientação médica. Para crianças entre 2 e 12 anos, usar concentrações até 10% de DEET, no máximo três vezes ao dia, evitando-se o uso prolongado.

4.2 Diagnóstico e tratamento oportunos

O acesso rápido ao diagnóstico e ao tratamento é estratégia importante para a prevenção de doença grave e de morte por malária. Portanto, é fundamental reconhecer, previamente, se no destino a ser visitado, o viajante terá acesso ao serviço de saúde em menos de 24 horas.

No Brasil, a rede de diagnóstico e de tratamento de malária encontra-se distribuída nos principais destinos da Amazônia, permitindo o acesso do viajante ao diagnóstico e ao tratamento oportunos. Nas regiões em que a malária não é endêmica, tem-se observado manifestações graves da doença, possivelmente pelo atraso na suspeita clínica e, conseqüentemente, no diagnóstico e no tratamento. Por conseguinte, o viajante deve ser informado de que, na ocorrência de febre até um mês

após a saída da área de transmissão de malária, deve procurar serviço médico especializado e informar sobre o risco de infecção pela malária.

As unidades de atendimento para diagnóstico e tratamento de malária nos estados do Brasil estão disponíveis no *site* do Ministério da Saúde, item Vigilância em Saúde, Malária (<http://saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria>). Para viagens internacionais, os contatos de alguns Centros de Referência estão disponíveis no *site* da Sociedade Internacional de Medicina de Viagem (https://www.istm.org/AF_CstmClinicDirectory.asp).

4.3 Comentários importantes sobre a prevenção de malária em viajantes

Diante da complexidade que envolve a prevenção da malária em viajantes, recomenda-se avaliação criteriosa do risco de transmissão nas áreas a serem visitadas, para a adoção de medidas preventivas contra picadas de insetos, bem como procurar conhecer o acesso à rede de serviços de diagnóstico e de tratamento da malária na área visitada.

Nos grandes centros urbanos do Brasil, o trabalho de avaliação e orientação do viajante é feito em Centros de Referência cadastrados pelo Ministério da Saúde. A lista das unidades de atendimento para diagnóstico e tratamento está disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria/centros-de-diagnostico-e-tratamento-no-brasil>.

4.4 Quimioprofilaxia

No Brasil, há predomínio de infecções por *P. vivax*, portanto deve-se lembrar que a eficácia da profilaxia para essa espécie (em especial as recaídas) é baixa. Assim, pela ampla distribuição da rede de diagnóstico e de tratamento para malária, não se indica a quimioprofilaxia para viajantes em território nacional.

5 PERGUNTAS FREQUENTES

O uso de medicação para febre interfere na positividade da gota espessa?

Não, o ciclo sanguíneo do parasito não sofre qualquer interferência de medicações utilizadas no controle da febre, tais como aspirina, dipirona, ibuprofeno, paracetamol ou outros anti-inflamatórios não esteroidais. Não se deve adiar a coleta de amostra para gota espessa quando um paciente se queixar de sintomas de malária, ainda que não tenha febre no momento da coleta, sob risco de retardo do diagnóstico e aumento de gravidade clínica.

Alguma outra medicação pode interferir na positividade da gota espessa?

Sim, pacientes que estejam em uso de antibióticos, tais como doxiciclina, tetraciclina, clindamicina, ciprofloxacina ou sulfas, podem ter parasitemia mais baixa ou negativa no momento da realização do exame. Nesses casos, caso persista a febre, novos exames de gota espessa devem ser repetidos a cada 48 horas. É muito importante a interação com o médico prescritor do antibiótico para se avaliar sua real necessidade. Há casos em que pacientes são diagnosticados com falsas infecções bacterianas sem que o exame de malária tenha sido realizado, o que pode retardar o diagnóstico e, consequentemente, aumentar o risco de o caso agravar.

O uso de alimentos ricos em açúcar aumenta a positividade da gota espessa?

Não, o aumento da glicemia não leva a aumento da parasitemia. Portanto, não se deve retardar a realização do exame da gota espessa enquanto o paciente é suplementado com alimentos tipo caldo de cana, suco adoçado ou outros.

A coleta de sangue venoso aumenta a positividade da gota espessa?

Não, desde que a técnica de coleta de sangue periférico a partir de punção digital tenha sido realizada de forma correta, desprezando-se a primeira gota após a punção, não há razão para se proceder à coleta de sangue venoso. A coleta venosa acarreta o aumento do risco de hematomas no local da punção e os custos do procedimento. Entretanto, caso o paciente já tenha a indicação de coleta de sangue venoso para realização de outros exames complementares, pode-se utilizar esse sangue para a confecção da gota espessa, sem necessidade de dupla punção.

Pacientes que não apresentam febre do tipo terçã (ou seja, a cada 48 horas) devem realizar o exame de malária mesmo assim?

Sim, nem sempre a malária vem acompanhada de febre do tipo terçã. Muitas vezes a febre é diária e constante. Alguns pacientes não apresentam febre, mas dor de cabeça, dor no corpo, dor nas articulações, mal-estar, fadiga ou apenas falta de apetite. Os sintomas da malária são muito diferentes de uma pessoa para outra, portanto, qualquer sintoma clínico em uma pessoa que esteve em área de transmissão de malária deve indicar a realização da gota espessa.

Medicações para malária podem causar aborto ou malformações congênitas?

Tanto cloroquina quanto as combinações artesunato/mefloquina ou artemeter/lumefantrina são medicações seguras e bem toleradas em grávidas, em qualquer período gestacional. A primaquina não causa malformação ou aborto, entretanto, não deve ser usada durante todo o período da gestação, sob risco potencial de causar hemólise grave no feto se este apresentar deficiência de G6PD.

A primaquina pode ser usada em mulheres que estão amamentando?

Sim, evidências recentes mostram que a concentração de primaquina que é excretada pelo leite é mínima e não tem qualquer influência para o bebê. Portanto, mulheres a partir do segundo mês de lactação, devem realizar o tratamento completo para malária *vivax* com cloroquina e primaquina.

A primaquina pode ser usada em pacientes com diminuição da contagem de plaquetas?

Sim, a diminuição da contagem de plaquetas abaixo de $150.000/\text{mm}^3$ (plaquetopenia) é uma complicação relativamente frequente na malária, geralmente sem levar a quadros de sangramento, retornando ao normal assim que a parasitemia é controlada. A primaquina não tem qualquer ação nesse fenômeno, portanto, seu uso não deve ser adiado, sob risco de não adesão por parte do paciente.

As medicações da malária devem ser sempre tomadas no mesmo horário todos os dias?

Preferencialmente sim, para que o paciente não se esqueça da tomada diária e para que as doses tenham o intervalo de 24 horas. Entretanto, caso não seja possível, a qualquer momento do dia a medicação deve ser ingerida, preferencialmente após a alimentação, para evitar vômitos ou dores abdominais. Caso haja alguma falha, a doença pode demorar mais a curar ou retornar posteriormente.

Por que a cloroquina não deve ser ajustada pelo peso, mas a primaquina sim?

Porque a cloroquina não se distribui no tecido gorduroso do corpo, ou seja, sua dose é calculada pelo peso ideal do paciente. Já a primaquina se distribui por todos os tecidos, incluindo o gorduroso, e por isso sua dose deve ser calculada pelo peso real do paciente, sem limites de peso máximo.

A mesma cloroquina usada no tratamento da malária pode ser usada no tratamento do lúpus?

Não, a cloroquina usada para tratar malária é o difosfato de cloroquina, que pode levar a mais lesões na retina quando seu uso é prolongado, como no caso do lúpus. Por essa razão, a cloroquina de escolha para o tratamento do lúpus é a hidroxicloroquina. Além disso, outros usos da cloroquina adquirida pelo MS podem comprometer o estoque local, o que pode levar à falta de medicação para o tratamento de casos de malária.

Derivados de artemisinina (artesunato ou artemeter) são capazes de eliminar os gametócitos de *P. falciparum*?

Sim, existem evidências de redução de gametócitos em pacientes que usam derivados de artemisinina, além de levar a menor infectividade para o mosquito. Entretanto, essa ação é principalmente sobre gametócitos imaturos. Gametócitos maduros podem permanecer circulando por semanas ou meses após o tratamento das formas assexuadas. Por isso, recomenda-se, adicionalmente, o uso de primaquina em dose única, no tratamento da malária *falciparum*, independentemente da presença ou não do gametócito na gota espessa, já que existem várias evidências de que seu uso diminui a transmissão na comunidade.

Pacientes que vivem fora da Amazônia precisam fazer a dose única de primaquina quando tiverem diagnóstico de malária *falciparum*?

Sim, é muito importante que façam o uso da primaquina para evitar a presença de gametócitos, que potencialmente podem infectar os vetores locais, podendo dar origem a um surto de malária em áreas consideradas até então não endêmicas.

A alimentação tem alguma relação com a recaída de malária *vivax*?

Não existe qualquer evidência científica de que o tipo da dieta interfira na recaída da malária *vivax*. Muitas vezes os pacientes relacionam comida mais gordurosa (reimosa ou ácida) ou bebidas alcoólicas ao episódio da recaída, mas se deve orientar o paciente a usar corretamente a primaquina, em doses adequadas, e eventualmente em doses

mais altas, quando for o caso. Estimular credences na população pode desviar sua boa adesão à primaquina.

Pessoas que fazem uso de bebida alcoólica podem usar a medicação antimalárica?

Sim, até porque não existe qualquer estudo que demonstre alguma interação importante entre antimaláricos e uso de álcool. Muitas vezes, pelo mito da interação, pacientes usuários de álcool não usam a medicação para malária, podendo evoluir para formas mais graves ou apresentar recaída.

A malária pode causar hepatite?

Em raras situações a malária pode causar desconforto ou dor abdominal, aumento do fígado, vômitos e pele amarela (icterícia), o que de fato é hepatite aguda por malária, por *vivax* ou *falciparum*. Entretanto, o prognóstico é bom e o paciente recupera-se bem após o tratamento completo, em poucos dias, sem qualquer medicação adicional. Deve-se evitar que o paciente faça uso de fitoterápicos com ação dita hepatoprotetora, pois não há evidência alguma de benefício clínico. Além disso, a malária não causa hepatite crônica e o paciente não necessita em geral de investigação adicional. Vale ressaltar que o uso de primaquina em pacientes com deficiência de G6PD pode levar ao aparecimento de sintomas similares e, portanto, também deve ser investigada.

Pessoas com malária aguda podem ser vacinadas?

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) contraindica o uso de vacinas em qualquer pessoa na vigência de doença febril aguda, em especial as vacinas de organismos vivos, pelo maior risco de efeitos adversos. Entretanto, não se sabe ainda o impacto que a imunodepressão causada pela malária pode ter sobre a eficácia das principais vacinas. É importante ressaltar que, especialmente as crianças, não podem ter suas vacinas adiadas por muito tempo, o que se configuraria como oportunidades perdidas de vacinação. Dessa forma, assim que houver a melhora do quadro clínico agudo, os pacientes podem se vacinar normalmente.

Está indicada a quimioprofilaxia para malária para viajantes?

No Brasil, onde predomina infecção por *P. vivax*, que também pode apresentar complicações graves, a quimioprofilaxia não é plenamente eficaz. Situações especiais devem ser tratadas em clínicas de viagem, com a ajuda de um infectologista. A profilaxia depende do local da viagem, do tempo de exposição e do perfil de cada viajante. O mais importante é que o viajante, ao retornar, comunique ao médico, se adoecer, que esteve em área endêmica de malária, para que seja realizado exame oportuno para diagnóstico e tratamento.

Uso de vitaminas como complexo B podem evitar a picada de insetos?

Não há evidências de que a dieta ou suplementos vitamínicos interfiram na maior atração de vetores. Sabe-se, entretanto, que gestantes atraem mais os mosquitos, razão pela qual têm sim maior risco de infecção.

O que fazer quando o paciente apresenta condição clínica ou complicação não especificada neste Guia de tratamento?

É importante lembrar-se de que este Guia de tratamento contempla a maior parte das recomendações para grande parte dos pacientes, no entanto, em situações adversas, as Secretarias Estaduais de Saúde e a CGZV/SVS/MS devem ser consultadas, para que o caso seja discutido com algum especialista de referência. Condutas não contempladas neste Guia, que forem sugeridas, devem ser registradas em campo 'Outros' de Tratamento no Sivep-Malária/Sinan.

6 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE MALÁRIA

Objetivos:

- Estimar a magnitude da morbidade e mortalidade da malária.
- Identificar tendências temporais, grupos e fatores de risco.
- Detectar surtos e epidemias.
- Recomendar as medidas necessárias para prevenir ou controlar a ocorrência da doença.
- Avaliar o impacto das medidas de controle.

A seguir são apresentadas informações úteis para a notificação e a investigação de casos de malária, de acordo com o *Guia de Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde* (SVS/MS).

DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO – Toda pessoa que apresente febre seja residente ou tenha se deslocado para área onde haja transmissão de malária.

DEFINIÇÃO DE CASO CONFIRMADO – Toda pessoa cuja presença de parasito no sangue, sua espécie e parasitemia tenham sido identificadas por meio de exame laboratorial (lâmina, TDR ou PCR).

DEFINIÇÃO DE CASO DESCARTADO – Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo para malária.

LÂMINA DE VERIFICAÇÃO DE CURA (LVC) – Classifica-se como LVC o exame de microscopia realizado durante e após tratamento recente, em paciente previamente diagnosticado para malária, por busca ativa ou passiva.

Outras definições importantes:

RECORRÊNCIA OU RECIDIVA – Reaparecimento de gota espessa positiva, com ou sem sintomas.

RECRUDESCÊNCIA – Recorrência a partir de formas sanguíneas.

RECAÍDA – Recorrência a partir de formas hepáticas (hipnozoítos de *P. vivax*).

REINFECÇÃO – Recorrência a partir de uma nova picada infectante.

OBJETIVOS DA REALIZAÇÃO DE LVC

➔ **No que diz respeito à atenção clínica (individual)** – Acompanhar o paciente para verificar se o tratamento foi eficaz.

➔ **No que diz respeito à vigilância epidemiológica (coletivo)** – A LVC constitui importante indicador para a detecção de deficiências dos serviços de saúde na vigilância de fontes de infecção, atenção e tratamento do doente com malária. Além disso, é útil para diferenciar uma nova infecção (caso novo) de uma recidiva (recrudescência ou recaída).

CRITÉRIOS PARA A REALIZAÇÃO DE LVC

CONTROLE DE CURA

Recomenda-se o controle de cura, por meio da lâmina de verificação de cura (LVC), para todos os casos de malária. O controle de cura tem como objetivos verificar a redução progressiva da parasitemia, observar a eficácia do tratamento e identificar recaídas oportunamente. Recomenda-se a realização de LVC da seguinte forma:

- ***P. falciparum*** – Em 3, 7, 14, 21, 28 e 42 dias após o início do tratamento.
- ***P. vivax* ou mista** – Em 3, 7, 14, 21, 28, 42 e 63 dias após o início do tratamento.

O dia em que o diagnóstico é realizado e que se inicia o tratamento é considerado como dia zero (D0). Por exemplo, se o tratamento foi iniciado no dia 2 de agosto, este dia é considerado o D0; três dias após o início do tratamento será o dia 5 de agosto (D3). A periodicidade da realização da LVC deverá considerar a capacidade operacional local, devendo ser priorizadas em D3 e D28 para infecções por *P. vivax* (CQ), *P. falciparum* ou mista (AL), ou D3 e D42 para infecções por *P. falciparum* ou mista (ASMQ).

EQUIPE TÉCNICA

ELABORAÇÃO

André Machado de Siqueira

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz/RJ

Claudio Tadeu Daniel Ribeiro

Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz/RJ

Cor Jesus Fernandes Fontes

*Universidade Federal de Mato Grosso/Faculdade de Ciências Médicas/
Hospital Universitário Júlio Müller*

Dhelio Batista Pereira

Centro de Pesquisas em Medicina Tropical de Rondônia

José Manoel de Souza Marques

*Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão
Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde*

Maria das Graças Costa Alecrim

*Coordenação do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana
de Manaus/Fametro*

Marcos Boulos

Universidade de São Paulo/Faculdade de Medicina

Marcus Vinicius Guimarães Lacerda

Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado e Fiocruz/AM

Mauro Sugiro Tada

Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia

Paola Barbosa Marchesini

*Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão
Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde*

Pedro Luiz Tauil

Universidade de Brasília/Faculdade de Medicina/Medicina Social

Tânia do Socorro Souza Chaves

*Instituto Evandro Chagas e Faculdade de Medicina da Universidade Federal
do Pará*

COLABORAÇÃO

André Peres Barbosa de Castro

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Anielle Pina Costa

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz/RJ

Brenda Marcela Coelho

Projeto Apoiadores Municipais para Prevenção, Controle e Eliminação de Malária/Cooperação Técnica entre o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz

Cássio Roberto Leonel Peterka

Diretoria de Vigilância Epidemiológica/GDF

Djane Baisa da Silva

Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

Edilia Samela Freitas Santos

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Edson Fidelis da Silva Junior

Projeto Apoiadores Municipais para Prevenção, Controle e Eliminação de Malária/Cooperação Técnica entre o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz

Eurenice Neves Lima

Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas/AM

Francisco Edilson Ferreira de Lima Junior

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Gilberto Gilmar Moresco

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

José Diego de Brito Sousa

Universidade do Estado do Amazonas/Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado

Klauss Kleydmann Sabino Garcia

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Liana Reis Blume

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Marcelo Yoshito Wada

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Márcio Pereira Fabiano

Projeto Apoiadores Municipais para Prevenção, Controle e Eliminação de Malária/Cooperação Técnica entre o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz

Marly Marques de Melo

Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

Poliana de Brito Ribeiro Reis

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Sheila Rodrigues Rodovalho

Organização Pan-Americana de Saúde/Brasília

Wuelton Marcelo Monteiro

Universidade do Estado do Amazonas e Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

