



República de Angola
Ministério da Saúde

DIRECÇÃO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLO DA MALÁRIA

***DIRECTRIZES E NORMAS DE CONDUTA PARA O
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA MALÁRIA***

PREFÁCIO

Apesar dos avanços verificados com o aumento da cobertura das acções integradas de controlo da malária, nomeadamente a gestão adequado de casos, o tratamento intermitente e presuntivo na grávida, a distribuição de redes mosquiteiras, as acções de controlo vectorial integrado e a pesquisa operacional, a malária continua a ser a principal causa de morbidade e de mortalidade em Angola com diferentes níveis de endemicidade, afectando crianças, adultos e grávidas.

A introdução das associações terapêuticas à base de Artemisinina (ACT) em 2006, trouxe uma nova dinâmica e uma melhor perspectiva na redução dos casos graves e conseqüentemente da mortalidade. O principal desafio actual focaliza-se na utilização correcta das combinações terapêuticas com base em um diagnóstico de certeza confirmado por microscopia ou teste rápido (TRD), e na melhoria do manejo dos casos graves a nível institucional.

O aumento da cobertura do tratamento intermitente e preventivo (TIP) na grávida com sulfadoxina+pirimetamina (SP) com base nas novas orientações da OMS, deverá permitir a redução da prevalência da doença neste grupo alvo. Esta componente deverá estar devidamente enquadrada no Programa de Saúde Reprodutiva e implementada através do projecto da revitalização dos cuidados primários de saúde a nível municipal.

A orientação da quimioprofilaxia para as populações não imunes completa o quadro de orientação deste manual de manejo de casos e é essencialmente orientada para os grupos de expatriados ou visitantes do País.

Pretende-se que este manual seja um instrumento de suporte à implementação das práticas correctas do diagnóstico precoce e do tratamento adequado da malária em todos os níveis do Sistema Nacional de Saúde (sector público e privado), contribuindo assim para a redução da morbimortalidade desta doença em Angola.

O conteúdo deste manual não substitui as publicações oficiais sobre a matéria, e estará sujeito a avaliações e actualizações regulares.

Luanda, 28 de Fevereiro de 2014

O Ministro da Saúde

Dr José Vieira Dias Van-Dúnem

Equipa de Revisão

Adelaide de Carvalho

Filomeno Fortes

Marília Afonso

Fernanda Monteiro

Paulo Campos

Carla Bechimol

Nilton Saraiva

Elisa Miguel

Domingos Barbosa Sobrinho

Inês Primo

Kiniffo Richard

ÍNDICE

PREFÁCIO	2
I. INTRODUÇÃO.....	5
II. OBJECTIVOS DO TRATAMENTO DA MALÁRIA	5
III. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA MALÁRIA EM ANGOLA	5
IV. PRINCÍPIOS DA POLÍTICA NACIONAL DE TRATAMENTO	5
V. PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMENTO.....	6
VI. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA MALÁRIA SIMPLES	7
VII. MALÁRIA GRAVE/COMPLICADA.....	13
VIII. CARACTERÍSTICAS RELEVANTES E MANEJO DAS PRINCIPAIS FORMAS DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA MALÁRIA GRAVE	18
IX. PRINCIPAIS PATOLOGIAS A VALORIZAR NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA MALÁRIA GRAVE/COMPLICADA	23
X. COMPLICAÇÕES FREQUENTES DA MALÁRIA GRAVE.....	23
XI. INDICADORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE MAU PROGNÓSTICO	24
XII. FACTORES DE SUCESSO NO MANEJO DOS CASOS	24
XIII. ERROS DE CONDUTA	24
XIV. ASPECTOS PARTICULARES DA MALÁRIA GRAVE/COMPLICADA NA CRIANÇA	25
XV. MALÁRIA DURANTE A GRAVIDEZ	26
XVI. NORMAS PARA A PREVENÇÃO DA MALÁRIA EM GRUPOS NÃO - IMUNES	28
BIBLIOGRAFIA	30

I. INTRODUÇÃO

A malária está entre as principais causas de morbidade e de mortalidade em Angola, afectando todo o País e todas as faixas etárias. No entanto, as crianças menores de 5 anos e as mulheres grávidas são os grupos mais vulneráveis. A demanda nas unidades periféricas por síndrome febril suspeito de malária continua a ser de 55% apesar de se ter verificado uma redução substancial da taxa de letalidade (60%) após a introdução das combinações terapêuticas a base de Artemisinina e do tratamento intermitente e preventivo na grávida com sulfadoxina+pirimetamina (SP). A adopção de novos esquemas terapêuticos com combinações terapêuticas à base de Artemisinina (ACT) permite atingir níveis de eficácia terapêutica acima dos 90% no tratamento dos casos simples. A actualização da política nacional de tratamento e a adopção de normas mais estritas de diagnóstico precoce e de tratamento deverá levar a redução de casos graves e/ou complicados, aumentando a possibilidade destes doentes terem uma melhor atenção hospitalar.

Este manual terapêutico pretende ser um instrumento de orientação para todos os técnicos que têm a responsabilidade de diagnosticar e de tratar malária em Angola nas suas variadas formas, assim como actualizar as orientações sobre o TIP, tratamento da malária grave e quimioprofilaxia a grupos não imunes.

A utilização deste manual não invalida o recurso a outros instrumentos técnico-científicos, devendo ter sempre em consideração que *cada doente é um caso*.

II. OBJECTIVOS DO TRATAMENTO DA MALÁRIA

- Reduzir a mortalidade
- Prevenir as complicações
- Reduzir a morbidade
- Eliminar a parasitemia para minimizar a transmissão
- Limitar a emergência e a expansão de resistência medicamentosa

III. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA MALÁRIA EM ANGOLA

A caracterização epidemiológica da malária em Angola indica tratar-se duma doença infecciosa de transmissão perene com picos sazonais e geograficamente com diferentes níveis de endemicidade. As províncias do sul do país (Huila, Cunene, Kuando Kubango e Namibe), devido às suas características geomorfológicas e climáticas são consideradas de risco epidémico, assim como a província de Luanda (devido à elevada densidade demográfica periurbana e deficiente saneamento do meio). Predominam as infecções provocadas pelo *Plasmodium falciparum* (87%), seguido do *Plasmodium vivax* (cerca de 8-10%), *Plasmodium ovale* (1%) e *Plasmodium malariae* (3 %) resultados do estudo de 2011 (MIS). Apesar de terem sido identificadas e implicadas várias espécies anofelinas na transmissão da doença, predomina o complexo do *Anopheles gambiae* (*ss*, *melas* e *arabiensis*), e *Anopheles funestus*.

IV. PRINCÍPIOS DA POLÍTICA NACIONAL DE TRATAMENTO

1- Conceito: conjunto de regras relacionadas com a disponibilidade e com o uso racional de medicamentos antimaláricos no país.

2 - Objectivos Gerais: Permitir que a população tenha acesso a drogas anti-maláricas com segurança, de boa qualidade, eficazes, acessíveis e com aceitação.

3 – Objectivos Específicos:

- 1- Garantir uma cura clínica rápida e duradoura;
- 2- Prevenir a progressão das formas simples para as formas graves de malária e consequentemente a morte;
- 3- Reduzir os episódios clínicos e a ocorrência de malária associada à anemia;
- 4- Reduzir as consequências da infecção placentar e da anemia materna associada à malária;
- 5- Atrasar o desenvolvimento e a expansão da resistência.

4- Vantagens do Uso de Combinações à Base de Derivados de Artemisinina:

- Rápida e substancial redução dos parasitas
- Rápida resolução dos sintomas.
- Eficaz contra as estirpes de *P. falciparum* resistentes a outros antipalúdicos.
- Baixa taxa de resistência demonstrada.
- Poucas reacções adversas.
- Redução do aparecimento de gametócitos, portanto eficaz na redução da transmissão da doença.

V. PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMENTO

1 - Malária Simples:

Deve ser manuseada em todos os níveis do sistema nacional de saúde. A primeira dose deve ser tomada na presença do técnico, o qual deve controlar durante os primeiros 30 minutos a eventualidade de vômitos.

- Arteméter + Lumefantrina
- ou
- Artesunato + Amodiaquina
- ou
- Dihidroartemisinina + Difosfato de Piperaquina

Tratamento alternativo (em situações de falência ou intolerância comprovada aos ACTs):

- quinino oral+tetraciclina
- quinino oral+doxiciclina
- quinino oral+clindamicina

Obs: na grávida e na criança menor de 8 anos não dar tetraciclina ou doxiciclina

Tratamento da malária simples na Grávida

- Quinino oral (primeiro trimestre e em todas as fases da gravidez se houver indicação para tal)
- Combinações terapêuticas à base de Artemisinina a partir do II trimestre

2 - Malária Grave e/ou Complicada

Os doentes com suspeita de malária grave, sempre que possível, devem ser referenciados para o nível com melhores condições técnicas, preferencialmente hospital e serem tratados em unidades de terapêutica intensiva.

Antes da evacuação dos doentes graves, devem ser tomadas medidas de urgência como: controlo da febre, convulsões, canalização de veia e administrar a primeira dose de Artesunato EV/IM ou Arteméter IM ou se disponível supositório rectal.

Tratamento da Malária Grave (Crianças e Adultos)

- Artesunato EV ou IM (tratamento de eleição)
- ou
- Arteméter IM
- ou
- Quinino EV

VI. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA MALÁRIA SIMPLES

1 - Definição de Caso

Malária simples é definida como uma doença sintomática sem sinais de gravidade ou evidência (clínica ou laboratorial) de disfunção orgânica (OMS).

Os sinais e sintomas da malária simples são inespecíficos, por isso deve ser suspeitada clinicamente na presença de febre ou história de febre.

Em Angola, todo o síndrome febril suspeito de malária deve ser confirmado por teste rápido ou microscopia óptica. (Orientação da OMS/2010).

Na ausência de microscopia ou teste rápido de diagnóstico, todo o caso de febre aguda confirmada (por termómetro) ou referida deve ser tratado como malária depois de excluídas outras causas de febre.

Tabela 1: sinais e sintomas da malária simples

Febre (temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}$ C)	Arrepios de frio
Cefaleia	Anorexia
Dores articulares	Astenia
Anemia	Vómitos e/ou diarreia
Tosse (em crianças)	

2 - Tratamento da Malária Simples por *Plasmódio falciparum*

O tratamento da malária simples deve ser feito na base de ACTs. Embora a OMS tenha aprovado até ao momento cinco combinações terapêuticas nomeadamente

- **Arteméter+ Lumefantrina (AL),**
- **Artesunato + Amodiaquina (AS + AQ),**
- **Dihidroartemisinina + Piperaquina (DHA * PPQ),**
- Artesunato+Sulfadoxina-Pirimetamina (AS+SP) e
- Artesunato+ Mefloquina,

em Angola apenas está orientado o uso das três primeiras.

2.1 Esquema de Tratamento Arteméter + Lumefantrina (AL)

Posologia:

- O tratamento com **AL** tem a duração de 3 dias e deve ser administrado de acordo com o peso ou idade (ver tabela 2).
- O tratamento deve ser administrado em toma única imediatamente após o diagnóstico (hora 0), repetida 8 horas depois. Continuar com duas tomas diárias (12 em 12 horas) em cada um dos dois dias que se seguem.
- É importante que o doente complete os 3 dias (6 tomas) de tratamento.

Tabela 2: Esquema de tratamento com Arteméter + Lumefantrina (20/120mg).

Peso	Idade	Nº de comp./dose ¹	Nº total de comp. ²
<5 kg	< 6 Meses	Não recomendado	
5-14 kg	6 Meses-3 anos	1 comp.	6 comp.
15-24 kg	>3 – 8 anos	2 comp.	12 comp.
24-34 kg	>8-14 anos	3 comp.	18 comp.
> 35 kg	>14 anos	4 comp.	24 comp.

¹Nº de comprimidos por dose administrados 2 vezes por dia durante 3 dias

²Nº total de comprimidos administrados durante os 3 dias

Contraindicações

- 1º Trimestre da gravidez e lactação (amamentação)
- Hipersensibilidade conhecida aos componentes da combinação
- Malária grave
- Crianças com menos de 6 meses de idade ou menos de 5Kg de peso.

Efeitos adversos

No geral o AL é bem tolerado. Os efeitos adversos são raros, sendo os mais comuns do tracto gastrointestinal e do sistema nervoso central.

- Dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia
- Cefaleia, tonturas, distúrbios do sono e fadiga

Também foram notificados: alteração da marcha, artralgia, mialgia, palpitações, nistagmo, redução da acuidade auditiva, ataxia, tosse, prurido e erupção cutânea.

Nota:













- O Arteméter+Lumefantrina deve ser administrado de preferência após a ingestão de alimentos ou bebidas com elevado teor de gorduras (exemplo: leite ou alimentos ricos em gordura) para melhorar a sua absorção.

2.2 Esquema de Tratamento Artesunato + Amodiaquina (AS+AQ)

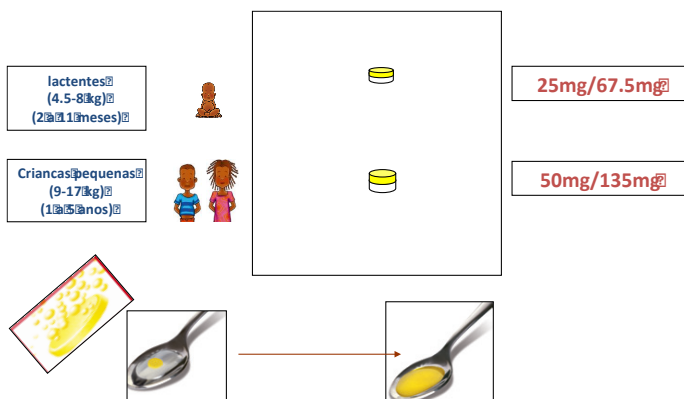
Posologia

- O tratamento com AS+AQ tem a duração de 3 dias e deve ser administrado de acordo com o peso ou idade; (ver tabela 3).
- O tratamento deve ser administrado em toma única imediatamente após o diagnóstico (hora 0), repetida no segundo e no terceiro dia.
- É importante que o doente complete os 3 dias (3 tomas) de tratamento.

Tabela 3: Esquema de tratamento com AS+AQ dose fixa

3 DIAS DE TRATAMENTO	1º DIA	2º DIA	3º DIA
25mg/67,5mg lactentes 4,5kg a 8kg 2 a 11 meses			
50mg/135mg Crianças pequenas 9 a 17kg 1 a 5 anos			
100mg/270mg Crianças 18 a 35kg 6 a 13 anos			
100mg/270mg Adolescentes e adultos >35kg Acima de 14 anos			

Uso da Combinação Terapêutica AS+AQ Dispensível



Contraindicações

- Hipersensibilidade conhecida a amodiaquina
- Alterações hepáticas
- Profilaxia (pelo risco de agranulocitose e hepatotoxicidade severa)
- Primeiro trimestre de gravidez
- Hipersensibilidade conhecida aos derivados da Artemisinina
- Antecedentes de reacção hematológica no curso de tratamento com AQ

Efeitos adversos

Na sua maioria os doentes toleram bem o tratamento; contudo 30% deles podem apresentar efeitos indesejáveis; alguns dos sintomas assemelham-se aos da própria doença. Os mais frequentes são:

- Náuseas, vómitos, dor abdominal, diarreia
- Prurido
- Raramente bradicardia
- Ocasionalmente agranulocitose
- Redução dos reticulócitos
- Efeito extrapiramidal
- Em doses elevadas: síncope, convulsões e espasticidade.
- Cólica abdominal
- Aumento das transaminases (ligeiro)
- Insónia/ sonolência

Os efeitos mais graves são astenia, anemia e vertigem; retinopatia irreversível, transtornos da acomodação, hepatite (por vezes fatal).

2.3- Esquema de tratamento Dihidroartemisinina+ Piperaquina (DHA+PPQ)

Posologia

- O tratamento é geralmente bem tolerado; está indicado para todas as espécies de plasmódio.
- O tratamento com DHA+PPQ tem a duração de 3 dias e deve ser administrado de acordo com o peso ou idade; (ver tabela 4).
- O tratamento deve ser administrado em toma única imediatamente após o diagnóstico (hora 0), repetida 24 horas depois. Continuar com uma toma diária em cada um dos dois dias que se seguem.
- É importante que o doente complete os 3 dias (3 tomas) de tratamento.
- Os comprimidos devem ser tomados depois de uma refeição com água; para as crianças, os comprimidos podem ser esmagados e administrar com um pouco de água.

Tabela 4- Esquema de tratamento DHA+PPQ (40/320) mg

Peso	Idade	Duo-Cotecxin comprimidos		
		Dia 1	Dia 2	Dia 3
5<10 kg	6 meses<1 ano	½	½	½
11-20 kg	1 < 8 anos	1	1	1
21-40 kg	9 < 14 anos	2	2	2
>40 kg	≥ 14 anos	3	3	3

Contraindicações

- Gravidez (especialmente no 1º trimestre)
- Aleitamento
- Alergia a qualquer um dos seus componentes
- Malária grave/complicada

Efeitos Adversos

Como todos os medicamentos, o **Duo-Cotecxin** pode causar efeitos secundários, embora nem todos vão apresentá-los. Os seguintes efeitos são muito raros:

- Raros distúrbios do trato intestinal: diarreia, náusea, anorexia.
- Reações alérgicas raras: rash (erupções), prurido cutâneo
- Em alguns casos podem ocorrer alterações nos exames laboratoriais: diminuição de reticulócitos e ligeiro aumento das enzimas hepáticas.

Normalmente não há distúrbios clínicos associados a estas alterações.

3 - Tratamento da Malária por *Plasmodium vivax*

Adulto: Administrar um dos ACT aprovados na política nacional (Arteméter+Lumefantrina ou Artesunato+Amodiaquina ou Dihidroartemisinina+Piperaquina) + Primaquina 15 mg/ dia durante 14 dias.

Crianças com mais de 12 meses: Administrar um dos ACT aprovados na política nacional (Arteméter+Lumefantrina ou Artesunato+Amodiaquina ou Dihidroartemisinina+Piperquina) + Primaquina 0.25 mg/Kg de peso durante 14 dias.

Obs: o uso de Primaquina está contraindicado na gravidez, crianças com menos de 12 meses de idade e nos pacientes com deficiência de G-6-P-Desidrogenase. Na impossibilidade de realizar o título de G-6-P-D, e, porque o *P. vivax* não dá quadros graves de Malária, o tratamento deve ser repetido com ACT sempre que o teste for positivo.

Para a forma de *P. malariae* o tratamento é igual ao de *P. f.*

4 – Uso de Derivados da Artemisinina em Supositórios

Tabela 5. Dosagem para tratamento inicial (pré-referência) em crianças (entre os 2–15 anos) e peso superior a 5 kg

Peso (kg)	Idade	Dose de Artesunato (mg)	Regime (dose única)
5–8.9	0–12 meses	50	Uma 50-mg supositório
9–19	13–42 meses	100	Uma 100-mg supositório
20–29	43–60 meses	200	Duas 100-mg supositórios
30–39	6–13 anos	300	Três 100-mg supositórios
≥40	≥14 anos	400	Uma 400-mg supositório

Tabela 6. Dosagem* para tratamento inicial (pré-referência) em adultos (idade ≥16 anos)

Peso (kg)	dose total de Artesunato	Regime (dose única)
<40	10 mg/kg	Uso apropriado de supositórios 100-mg rectal
40–59	400 mg	Uma 400-mg supositórios
60–80	800 mg	Duas 400-mg supositórios
>80	1200 mg	Três 400-mg supositórios

* Deve-se notar que o estudo clínico com Artesunato rectal relacionado com a apresentação e formulação simples têm uma boa absorção cinética bem caracterizada, e, por isso não precisa necessariamente de ser extrapolada para outras fórmulas rectais de Artesunato.

5 - Resposta Terapêutica (Conceito)

a) Definição de Cura

Eliminação dos sintomas e das formas assexuadas do parasita no sangue.

Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale* o conceito é alargado à prevenção das recidivas com o uso de hipnozoitocida.

b) Recrudescência

A recorrência de parasitemia assexuada depois do tratamento da infecção com o mesmo agente causador da infecção inicial (em áreas endêmicas agora definidas por genotipagem molecular). Isto resulta duma incompleta *clearance* da parasitemia pelo tratamento e, por isso, é diferente duma recidiva nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*.

c) Recidiva

Reaparecimento de formas assexuadas do *P. vivax* e *P. ovale* pela persistência dos hipnozoitos no fígado, os quais amadurecem para dar lugar aos esquizontes. Depois dum intervalo variável de semanas (estirpes tropicais) ou meses (estirpes temperadas) os esquizontes hepáticos, rompem e libertam merozoitos para a corrente sanguínea.

d) Recorrência

A recorrência de parasitemia assexuada depois do tratamento pode ser causada por recrudescência, recidiva (apenas com o *P. vivax* e *P. Ovale*) ou uma nova infecção.

Do ponto de vista prático, as duas primeiras definições correspondem a falência terapêutica – febre ou persistência dos sintomas por mais de 3 dias após o início do tratamento correcto e presença de parasitas da malária no sangue, excluindo as formas gametocitárias.

6 - Causas de falência

- Vômitos
- Resistência
- Tratamento incompleto
- Incumprimento do tratamento
- Dose insuficiente dos medicamentos
- Medicamentos de qualidade deficiente

7 - Avaliação pós - tratamento

- Após o tratamento com medicamentos de 1ª linha, são possíveis as seguintes situações:
 - Persistência dos sinais e/ou sintomas com esfregaço de sangue negativo. Neste caso, deve-se procurar outras causas de doença ou referir o doente para o nível superior.
 - Persistência dos sinais e/ou sintomas com esfregaço de sangue positivo. Neste caso, deve-se tratar com Quinino ou, se este não estiver disponível, referir o doente para o nível superior.
 - Teste rápido positivo sem sintomatologia. Neste caso, confirmar com esfregaço; se positivo para formas assexuadas, tratar com **Quinino oral, ou no caso de recidiva administrar primaquina.**

8 - Abordagens Incorrectas do Tratamento

Nas regiões endêmicas pensava-se que alguns doentes semi-imunes deveriam ser curados usando tratamento parcial com fármacos eficazes (i.e. uso de regimes que seriam não satisfatórios em doentes sem imunidade). Isto levou no passado a diferentes recomendações para ambos tipos de doentes.

Uma outra prática potencialmente perigosa é dar apenas a primeira dose do tratamento para doentes suspeitos mas sem confirmação de malária, na intenção de dar o tratamento completo se o diagnóstico for eventualmente confirmado.

Com a excepção do Arteméter+Lumefantrina, os co-fármacos de todos os outros ACTs foram previamente usados como monoterapias, e continuam ainda a estar disponíveis em muitos países. O seu uso contínuo como monoterapias pode comprometer potencialmente o valor dos ACTs ao seleccionar resistência à droga.

VII. MALÁRIA GRAVE/COMPLICADA

1 – Introdução

A malária grave é uma forma de apresentação de alto risco, provocada geralmente pela infecção por plasmódio falciparum, embora também possa ser provocada por plasmódios vivax e knowlesi. Pode cursar com disfunção multiorgânica sendo por isso uma emergência médica, que requer uma avaliação clínica cuidadosa e tratamento urgente, sempre que possível numa unidade de cuidados diferenciados. Na ausência de sinais e de sintomas de outra patologia, o diagnóstico clínico deve ser feito com base na história, nos sinais e sintomas de doença grave.

2- Formas de Apresentação Clínica

Considera-se forma clínica de apresentação de malária grave e/ou complicada, toda aquela em que o doente, na presença de um teste para malária positivo, ou dois testes negativos nas 2 horas seguintes à admissão, ou ainda na ausência de possibilidades de fazer os testes, e, após exclusão de outras causas de síndrome febril agudo, apresente uma ou mais das seguintes manifestações:

- **Alterações do estado de consciência:** o doente não está consciente (avaliar o grau do coma de acordo com a escala de Glasgow <8 ou Blantyre <3) e existam no sangue periférico formas assexuadas de *plasmodium falciparum*, depois de

excluídas outras causas de encefalopatia; ou malária com coma que persiste por mais de 30 minutos após uma convulsão.

- **Manifestações de Disfunção Cerebral** (agitação psicomotora, delírio, discurso incoerente, confusão, alteração do comportamento, estupor)
- **Convulsões múltiplas** (mais de dois episódios nas 24 horas)
- **Anemia Severa** (Hto <20 % ou Hb <5 g/100 ml)
- **Hiperparasitemia** (> 100.000 parasitas/ mm³ ou > 2% em indivíduos não imunes)
- **Hipertermia** (T^o > 41^o C)
- **Hipoglicémia** (hiperinsulinismo, atenção à grávida e à criança)
- **Malária algida** (hipotensão arterial, desidratação severa, shock séptico)
- **Edema Pulmonar** (A.R.D.S.)
- **Acidose Metabólica**
- **Hiponatremia**
- **Insuficiência Renal**
- **C.I.V.D.** (alterações da coagulação e hemorragia)
- **Disfunção hepática** (icterícia)
- **Febre Biliosa Hemoglobinúrica**

3 - Tratamento da Malária Grave/Complicada

3.1 Conduta Geral no Manuseamento da Malária Grave/Complicada

- Perante a suspeita clínica, deverá proceder-se a evacuação rápida e precoce, para um nível mais diferenciado ou de referência.
- Tratar preferencialmente em Unidade de Cuidados Intensivos.
- Emergência médica, que exige a administração imediata de antimaláricos de acção rápida.
- A via parentérica é a preferencial, com o medicamento apropriado em doses calculadas com base em mg/kg de peso e num intervalo mínimo de 24 horas, mesmo que o doente possa tolerar a via oral mais cedo.
Na impossibilidade, utilizar como alternativa a via “per os” por sonda nasogástrica.
- Prevenir, detectar e tratar rapidamente as complicações (convulsões, hipertermia e hipoglicemia).
- Restabelecer o equilíbrio hidroelectrolítico e ácido-básico.
- Garantir cuidados especiais de enfermagem (permeabilização das vias aéreas, manter o doente em decúbito lateral, medidas anti-escaras, balanço hídrico, monitorização dos parâmetros vitais, medidas anti-térmicas, medidas de assépsia).
- Monitorização da resposta terapêutica, tanto parasitológica (de 6/6 horas nas primeiras 48 horas) como clínica.
- Identificação e tratamento precoce das infecções; se choque – iniciar colheita para hemoculturas e antibioterapia precoce.
- Monitorização do hematócrito, hemoglobina, glicémia, ureia, creatinina, electrólitos (Na⁺, K⁺), E.C.G., P.V.C e parasitemia.

3.2 Tratamento Específico da Malária Grave/Complicada

3.2.1 Uso dos Derivados de Artemisinina (Artesunato/Arteméter)

a) Farmacocinética

O pico de concentração plasmática ocorre cerca de 3 e 11 horas depois da administração oral e rectal, respectivamente. A Artemisinina é convertida em metabólitos inactivos via citocromo P450, enzima CYP2B6 e outras enzimas. A Artemisinina é um potente indutor do seu próprio metabolismo. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora.

b) Toxicidade

A Artemisinina e seus derivados são seguros e marcadamente bem tolerados. *Têm sido* reportados ligeiros distúrbios gastrointestinais, sonolência, tinidos, reticulocitopenia, neutropenia, elevação das enzimas hepáticas e anormalidades electrocardiográficas, incluindo bradicardia e prolongamento do intervalo QT, embora a maioria dos estudos não tenham encontrado quaisquer anormalidades electrocardiográficas. O único efeito adverso potencialmente sério reportado com esta classe de drogas é reacção de hipersensibilidade de tipo 1 aproximadamente em 1 para 3000 doente. A neurotoxicidade tem sido reportada em estudos animais, particularmente com muito altas doses de artemotil e arteméter intramuscular, mas não substanciada em humanos. Similarmente a evidência de morte de embriões e anormalidades morfológicas nas fases precoces da gravidez tem sido demonstrada em estudos animais. A Artemisinina ainda não foi avaliada no primeiro trimestre da gravidez e por isso deve ser evitada de doentes com malária não complicada, até que haja mais informações sobre o assunto.

Artesunato EV (Tratamento de eleição) ou IM

a) Farmacocinética

Artesunato é rapidamente absorvido, com níveis de picos plasmáticos ocorrendo entre 1h30, 2 h e ½ h depois da administração oral, rectal e intramuscular, respectivamente. Isto é quase inteiramente convertido para dihidroartemisinina, o metabólito activo. A eliminação do Artesunato é muito rápida, e a actividade antimalárica é determinada pela eliminação da dihidroartemisinina (aproximadamente meia vida de 45 min). A extensão da ligação de proteínas é desconhecida. Não são necessárias modificações das doses na insuficiência renal ou hepática.

b) Toxicidade

A mesma da Artemisinina.

c) Preparação

O artesunato é um derivado éster solúvel na água que está disponível sob a forma de pó. Este pó deve ser dissolvido em 1 ml de bicarbonato de sódio a 5% (normalmente fornecido com o frasco) e agitado durante 2 a 3 minutos. Depois deve ser diluído em 5 ml de soro glicosado a 5% ou soro fisiológico para uso EV ou diluído apenas em 2 ml

para uso IM. Na ampola padrão de 60 mg, cada 1 ml da diluição EV corresponde a 10 mg de artesunato.

d) Posologia

Adultos e Crianças

- 2.4 mg/kg EV/IM às 0h, às 12h e às 24h e continuar
2.4 mg/kg EV/IM diariamente até ao 6.º dia. (Total de 7 dias)

A dosagem dos derivados da Artemisinina não necessita de ajuste na disfunção dos órgãos vitais.

Logo que clinicamente o paciente melhore deve-se passar para a terapêutica oral com um ACT e completar o tratamento por um período de 3 dias independentemente do número de dias que o paciente tenha de terapêutica com o artesunato EV. O uso do artesunato EV deve ser administrado no mínimo durante 24h.

Arteméter IM (ampolas de 80 mg)

a) Farmacocinética

O pico de concentração plasmática ocorre cerca de 2–3 h depois da administração oral. *Depois da injeção a absorção é muito variável especialmente em crianças com pobre perfusão periférica: o pico de concentração plasmática geralmente ocorre por volta de 6 horas mas a absorção é lenta e irregular e a demora a atingir o pico pode ser de até 18 h ou mais em alguns casos. O Arteméter é metabolizado em dihidroartemisinina, o metabolito activo. Depois da administração intramuscular, o Arteméter predomina, enquanto que depois da administração oral predomina a dihidroartemisinina. A biotransformação é mediada via citocromo P450 enzima CYP3A4. A autoindução do metabolismo é menor do que com Artemisinina. O Arteméter é 95% ligado a proteínas plasmáticas. A eliminação da semi-vida é aproximadamente 1 hora, mas a seguir à administração intramuscular a fase de eliminação é prolongada por causa da contínua absorção. Não há necessidade de modificações na dose na insuficiência renal ou hepática.*

b) Toxicidade

Normalmente é bem tolerado. Em todas as espécies dos animais testados, o Arteméter e o Artemotil intramuscular causa um padrão selectivo anormal de destruição neuronal em certos núcleos da base do cérebro.

c) Neurotoxicidade

Em animais de experimentação está relatada que a concentração sanguínea mantida a seguir à administração intramuscular é muito menos frequente em relação à administração oral. Estudos clínicos, neurofisiológicos e patológicos no homem não têm mostrado achados similares com o uso terapêutico destes compostos. A toxicidade é por outro lado similar a da Artemisinina.

A solução de arteméter é oleosa pelo que a sua administração é obrigatoriamente intramuscular

d) Posologia do arteméter IM

☑ **Adultos** – 160 mg no 1.º dia e continuar com 80 mg durante 6 dias IM ou passar à via oral com Arteméter+Lumefantrina ou Amodiaquina+Artesunato se evolução clínica e parasitológica favorável

☑ **Crianças** – Iniciar no 1.º dia com dose de carga de 3.2 mg/Kg de peso e continuar com dose de manutenção de 1.6 mg/kg de peso durante mais 6 dias (ou passar a via oral segundo o esquema habitual).

3.2.2 Uso da Quinina

a) Eficácia

A Quinina é um esquizotocida potente, de acção rápida, que atinge níveis plasmáticos eficazes entre 1 a 3 horas após a sua administração e uma eliminação total ao fim de 40 horas. Tem uma importante eliminação pelo rim e sofre biotransformação no fígado.

b) Toxicidade

As reacções adversas de maior frequência consistem em vertigens, zumbidos, perda transitória de audição, visão borrosa ou amaurose. Outros efeitos menos frequentes mas de maior gravidade incluem urticária, asma, trombocitopénia, hemólise, edema das pálpebras e dos pulmões e alterações cardíacas. O efeito colateral mais importante é o da hipoglicemia por hiperinsulinémia provocada pela Quinina. Nas grávidas este efeito é muito mais acentuado.

c) Administração

Dihidrocloridrato de Quinina - Via Endovenosa

- **Dose de Carga ou Dose de ataque, “ Loading Dose”** _ 15 a 20 mg sal / Kg / dose, diluída em 5 a 10 ml/Kg de solução salina ou glicosada isotónica (de preferência a glicosada a 5% ou 10%) máximo 500 ml, a correr durante 4 horas- 42 gotas /minuto.

Obs.: Não deve ser utilizada a dose de carga nas grávidas, devido ao efeito hiperinsulinémico da Quinina, que agrava ainda mais a hipoglicemia. Ter em atenção, na dose de carga, a possibilidade do efeito cardiotoxico da Quinina. De preferência administrar a dose de carga através de bomba volumétrica, seringa infusora ou sistema de microgotas (pediatria), para minimizar estes efeitos.

- **“ Dose de Manutenção”**- 10 mg sal / Kg / dose, na mesma diluição, repetir de 8/8 horas e correr durante 4 horas.

i. Sulfato de Quinina - Via Oral

- **Dose:** 10 mg sal / kg / dose via oral de 8/8 horas
- **Dose Total nas 24 horas:** 30 mg sal / Kg
- **Duração Total do Tratamento** – 7 Dias

Obs.: Não ultrapassar os 1800 mg /dia. Pode provocar arritmias graves e/ou paragem cardíaca.

Se não houver viabilidade para a perfusão, usar a via i.m. na mesma dose na face anterior da coxa, numa concentração de 60 - 100mg/ ml, em dois sítios diferentes, para evitar uma injeção de grande volume no mesmo local.

d) Ajuste nas doses na falência renal ou disfunção hepática

Os níveis de Quinino (e Quinidina) podem acumular-se se houver severa disfunção de órgãos vitais. Se não houver melhoria clínica ou o doente permanecer em falência renal aguda a dose deverá ser reduzida para 1/3 depois de 48 h. No entanto, este ajuste não é necessário se os doentes estiverem sob hemodiálise ou hemofiltração. O ajuste de 1/3 da dose é necessário nos doentes com disfunção hepática.

Obs.: Em caso de suspeita de resistência à Quinina dever-se-á associar à terapêutica:

- **Tetraciclina** - 250 mg de 6/6 horas, v.o., durante 7 dias ou
- **Doxiciclina** - 100 mg de 12/12 horas, v.o., durante 5 dias ou
- **Clindamicina** - Adultos 150 a 300 mg de 6/6 horas, durante 6 dias
Crianças - 8 a 16 mg/kg/dia (1 colher de café = 75 mg)

Obs: não administrar tetraciclina ou doxiciclina às grávidas e crianças (menores de 8 anos).

3.2.3 Tratamento Pré – Referência

Se o tempo esperado entre a referência e o início definitivo do tratamento for superior a 6 horas, dar **um** dos seguintes fármacos:

- Artesunato rectal-10mg/kg
- Artesunato i.m.- 2,4 mg/Kg
- Arteméter i.m.- 3,2mg/kg
- Quinino i.m- 20mg/kg (divididos em 10mg em cada coxa).

Deve-se igualmente associar um antibiótico de amplo espectro.

VIII. CARACTERÍSTICAS RELEVANTES E MANEJO DAS PRINCIPAIS FORMAS DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA MALÁRIA GRAVE

1. Malária Cerebral

É a forma de apresentação mais frequente e a mais letal.

O doente com malária cerebral (coma) tem alteração variável do seu nível de inconsciência, devendo ser avaliado de acordo com a escala de coma de Glasgow ou de Blantyre (ver tabelas correspondentes); tem no sangue periférico formas assexuadas de *plasmódio falciparum* e foram excluídas outras causas de encefalopatia. Esta definição não inclui casos em que a pesquisa de plasmódio é sistematicamente negativa em pesquisas seriadas ou testes rápidos negativos, em doentes que apresentam distúrbios profundos do S.N.C.,

O início pode ser insidioso ou o quadro pode estabelecer-se de forma brutal através duma convulsão generalizada, seguida de perda de consciência. Ocasionalmente tem sido observado tanto nos adultos como nas crianças, distúrbios de comportamento (bizarro), confusão, delírio, comportamento estereotipado tais como a protusão da língua, que progridem rapidamente para o coma. As convulsões são comuns, tanto nos adultos como nas crianças. A duração do coma nos adultos varia de cerca de 6 a 96 horas. Nos adultos, as hemorragias da retina estão associadas com mau prognóstico, e

é rara a ocorrência de edema da papila. Ocorre também uma hipertonia do pescoço, mas raramente se verifica rigidez da nuca. São comuns a rigidez da mandíbula e o ranger dos dentes. Podem ocorrer anomalias motoras, tais como rigidez da descerebração, rigidez da descorticação e opistótono, ausência dos reflexos corneanos, alterações do ritmo respiratório os quais constituem sinais de muita gravidade.

Nas situações de malária cerebral seguir as seguintes recomendações:

- a) *Avaliar e registar as alterações da consciência (escala de coma de Glasgow ou de Blantyre).*
- b) Excluir outras causas de encefalopatia existentes na região (realizar sistematicamente punção lombar).
- c) Realizar precocemente fundoscopia (hemorragias da retina)
- d) Não Usar na Malária Cerebral:
 - Corticosteróides (↑ hemorragia, prolonga coma, ↑ infecções)
 - Outros anti-inflamatórios (↑ hemorragia, ↑ acidose)
 - Manitol (diurese osmótica e ↑ risco de edema cerebral)
 - Ureia (diurese osmótica e ↑ risco de edema cerebral e ↑ transtornos hemorrágicos)
 - Dextran de Baixo Peso Molecular (↑ transtornos hemorrágicos por ↓ PLT e ↓ Fibrinogénio, ↑ risco de edema cerebral e anafilaxia)
 - Adrenalina (cardiotoxicidade, potencia efeito adverso do quinino)
 - Heparina (↑ hemorragia)
 - Prostaciclina (↑ transtornos hemorrágicos, vasodilatação, ↓ TA e choque)
 - Oxipentoxifilina (↑ transtornos hemorrágicos)
 - Oxigénio Hiperbárico (↑ risco de hemólise de hemácias parasitadas)
 - Ciclosporina (Anafilaxia, ↑ risco de infecções, ↑ Ureia e Creatinina, ↑ TGO, TGP e BT)
 - Soros hiperimunes (↑ Anafilaxia e ↑ resposta inflamatória)
 - Mefloquina (risco de reacções neuropsiquiáricas)

■ Escala de Coma de Glasgow

Pontuação

Abertura dos olhos:	Espontaneamente	4
	reacção à fala	3
	reacção à dor	2
	nunca	1
Melhor reacção verbal:	orientada	5
	confusa	4
	palavras inapropriadas	3
	ruídos incompreensíveis	2
	nenhuma	1
Melhor reacção motora:	obedece instruções	6
	localiza a dor	5
	flexão quando existe dor:	
	- retração	4
	- anormal	3
	extensão quando existe dor	2
	nenhuma	1

Total **3-15**

Escala de Coma de Blantyre- Modificada da escala de Glasgow para uso em crianças

Movimento dos olhos:	dirigido (isto é, segue o rosto da mãe)	1
	não dirigido	0
Reacção verbal:	choro normal	2
	gemido ou choro anormal	1
	nenhuma	0
Melhor reacção motora:	localiza estímulo doloroso	2
	afasta o membro da fonte da dor	1
	não específica ou ausente	0
Total		0-5

2. Convulsões:

Assegure-se que as vias respiratórias estejam livres e que o doente respire. As convulsões devem ser controladas com **Diazepam** administrado através de injecções intravenosas lentas (0.25 a 0.5 mg/Kg de peso); repetir se for necessário passados 30-60 minutos, mas, em alguns pacientes, esta dose pode provocar uma alteração respiratória grave. Nas crianças, o Diazepam é administrado por via rectal ou oral de 0.25 a 0.5 mg/kg de peso/ por dose ou 0.05 ml – 0.08ml/Kg/ por dose (não passar dos 20 mg em 3 doses) ou Diazepam 0,2 – 0,5mg/Kg/peso por dose por via endovenosa. A absorção, por via IM é variável e menos uniforme. Uma alternativa possível é administrar-se **Paraldeído** intramuscular (0,1 ml/Kg para adultos e crianças), usando-se de preferência uma seringa de vidro.

Em caso de crises repetidas, pode-se aplicar, em unidades com atenção mais especializada, **Fenitoina** na dose de 5mg/Kg EV lento durante 20 minutos. Se as convulsões persistirem sem causa evidente, apesar do tratamento descrito acima, transfira o doente para exames mais aprofundados.

Uso de anticonvulsivantes: deve-se usar o Fenobarbital nestes doentes?

Num grande ensaio clínico duplo-cego (nem o doente nem o investigador sabe o que está a ser administrado) controlado com placebo, com uma dose única IM de 20 mg/kg de Fenobarbital em crianças com malária cerebral, houve uma redução nas convulsões mas um aumento significativo da mortalidade no grupo que recebeu Fenobarbital. Esta resultou da paragem respiratória e foi associada a terapêutica inicial com benzodiazepinas. Ficou claro que a dose acima descrita não deve ser dada sem suporte respiratório, mas não se sabe, se doses mais baixas seriam efectivas e mais seguras, ou ainda se houvesse tal suporte, a mortalidade não aumentaria. Assim, na ausência de mais informações **não são recomendados os anticonvulsivantes profiláticos.**

3. Anemia Grave (Hto < 20% ou Hb < 5 g/ 100 ml)

A anemia é um achado frequente nos casos graves. A anemia como complicação comum da malária é habitualmente secundária à hemólise dos eritrócitos parasitados e não parasitados através de mecanismos autoimunes. A sua intensidade nem sempre está associada à parasitemia, podendo ser devido a uma infecção bacteriana secundária, à gravidez, ou à existência de hemorragias espontâneas.

A parasitemia é muitas vezes baixa, porém existe abundante pigmento malárico nos monócitos e outras células fagocitárias, refletindo infecção recente ou infecção em processo de cura.

Geralmente a anemia é microcítica com o hematócrito baixo (inferior a 20%), constituindo sinal de perigo quando se situa abaixo dos 15%.

Seguir as seguintes recomendações:

Faça uma transfusão urgente de sangue aos doentes com palidez ou anemia grave caso o hematócrito de um paciente normalmente hidratado desça abaixo dos 15% ou a concentração de hemoglobina seja menor que 5g/dl. Dependendo das necessidades em fluídos, use concentrado de glóbulos 10 ml/kg de peso corporal ou sangue total na dose de 20 ml/Kg de peso. Sangue fresco é preferível em relação ao armazenado pela sua riqueza em plaquetas. Sangue total é preferível quando os doentes apresentem sinais de distúrbios metabólicos (acidose). Se a função renal estiver adequada, podem ser aplicadas pequenas doses intravenosas de diuréticos de ansa (por exemplo, 20 mg de Furosemida) durante a transfusão de sangue para evitar sobrecarga circulatória sobretudo quando se usa sangue total. Em pacientes com tal sobrecarga, a anemia corrige-se melhor através de uma transfusão de troca. A transfusão deve ser cuidadosamente monitorizada, particularmente em pacientes com anemia aguda. Devido ao risco de uma transfusão descuidada de sangue positivo em VIH, hepatite e outros vírus e complicações daí decorrentes, deve-se restringir o uso de transfusão, para os casos em que seja absolutamente indicado em termos clínicos. Por isso, a transfusão de sangue é indicada apenas quando há sinais clínicos de choque e/ou insuficiência cardíaca. Infusões coloidais e o oxigénio não controlam a letargia extrema e a deficiente oxigenação dos tecidos. A necessidade de fazer ou não uma transfusão não deve basear-se apenas nos níveis de hemoglobina.

Actualmente também estão indicados agentes estimulantes da eritropoiese, dentre outros, a eritropoietina recombinante e outros antianémicos por via parentérica (hidróxido de ferro III sacarose), eficazes mesmo com níveis de hemoglobina muito baixos (estudos efectuados pelo Programa de Pesquisa Médica da Comissão Europeia – 1994).

4. Edema Agudo do Pulmão (EAP)

O edema agudo do pulmão é uma grave complicação da malária, com alto índice de letalidade. Pode ser uma manifestação precoce ou de instalação súbita, ou surgir vários dias depois do início da quimioterapia, durante o período de recuperação do doente e com diminuição da parasitémia (mais frequente nos adultos).

A hiperparasitémia, a insuficiência renal e a gravidez, são elementos favorecedores do desencadeamento dum edema pulmonar, num doente parasitado por *plasmódio falciparum*.

Por vezes surge como uma complicação da anemia, ou consequência duma sobrehidratação (pulmão iatrogénico). Na grávida pode instalar-se bruscamente logo após o parto. Habitualmente encontra-se associada hipoglicemia e acidose metabólica. Clinicamente suspeita-se do edema agudo do pulmão, quando ocorre aumento da frequência respiratória, que precede outros sinais de insuficiência respiratória. A hipóxia pode causar convulsões e deterioração do nível de consciência e o doente pode morrer dentro de algumas horas.

5. Hipoglicemia

[Glicose sanguínea total inferior a 2.2 mmol/l (abaixo de 60 mg/dl)]

Trata-se de uma complicação grave que deve ser sempre suspeitada e excluída sobretudo em casos de coma. Uma hipoglicemia não diagnosticada e prolongada, pode ser a causa de lesões neurológicas definitivas e por vezes fatais. Em casos de doentes em coma ou em estado grave, deve ser efectuada uma prova terapêutica com Glucose a 50%. As crianças gravemente doentes e a mulher grávida são particularmente predispostas à hipoglicemia. A terapêutica com Quinina ou Quinidina pode igualmente desencadear esta situação e agravar o quadro, mesmo em doentes que recuperaram o estado da consciência, alguns dias depois do tratamento.

A suspeita clínica deve ser feita na base do estado de ansiedade do doente, sudorese profusa, dilatação da pupila, dispneia (respiração difícil e/ou ruidosa), oligúria, taquicardia, tonturas, sensação de frio, etc. Este quadro pode causar deterioração do nível de consciência, convulsões generalizadas, hiperextensão dos membros, choque e coma. O diagnóstico é sempre difícil, porque muitas vezes pode ser confundido com os sintomas da própria malária grave.

Deve-se sempre efectuar a monitorização da glicemia (através do uso de bandas reactivas ou métodos bioquímicos).

Deve ser sempre suspeitada e excluída, sobretudo em casos de coma

Deve excluir-se a possibilidade de hipoglicémia em todos os pacientes com malária grave. Se não se puder fazê-lo através de testes sanguíneos, deve aplicar-se uma dose de teste de 20-25ml de Dextrose a 50% ou 50ml (25g) diluídos em 100ml de qualquer líquido de infusão, via intravenosa, durante 3 - 5 minutos, aos doentes em coma ou adultos gravemente doentes. Contudo, não é recomendada a administração por rotina de Dextrose a 50% a todos os pacientes com malária grave devido à hipoglicémia reactiva, além de que essas formulações são viscosas e irritantes. Manter injeções regulares de Dextrose a 20% e 10% até a glicémia ser superior a 60mg/dl. A monitorização da situação clínica e da glicémia no sangue devem prosseguir mesmo se a hipoglicémia for corrigida e o doente estiver a receber glicose intravenosa.

6. Insuficiência Renal Aguda (IRA)

A insuficiência renal aguda, na malária grave geralmente é reversível e está praticamente limitada aos adultos. Pode existir oligúria ou anúria, raramente poliúria. Um aumento da creatinina e ureia séricas, podem ser decorrentes da necrose tubular aguda. Há hipercaliémia traduzida no E.C.G. pelo alargamento do complexo QRS, encurtamento do intervalo QT e ondas T de grande amplitude.

Constituem indicação de diálise:

- Manifestações de urémia (pericardite, encefalopatia, ureia > 50 mmol/l, oligúria (<0.4 ml de urina/kg de peso/hora) ou anúria, depois da hidratação adequada
- Manifestações de acidose metabólica
- Sinais de hipercaliémia
- Sinais de sobrecarga hídrica.

Para prevenir a I.R.A., deve-se corrigir a hipovolémia e manter a P.V.C. acima dos 5 cm de H₂O

A I.R.A. geralmente é reversível. Frequentemente é iatrogénica por deficiente balanço hidroelectrolítico. A avaliação cuidadosa do paciente permite as seguintes correcções:

- Se Na + urinário ↓ 20 mmol /L e desidratação, corrigir com a perfusão de soro fisiológico, até P.V.C. 0 a +5 cm H₂O
- Se após correcção hidroelectrolítica a diurese não for restabelecida, iniciar doses crescentes de Furosemida e.v. (lenta) 40mg, 160 mg até 500 mg de 30 /30 '.
- Se após Furosemida a diurese não for restabelecida passar Dopamina 2,5 a 5 µg/kg/ minuto e.v. (central) em perfusão.
- Se anúria depois da rehidratação adequada e ureia > 50 mmol/L associada a manifestações de urémia, e creatinina > 3,0 mg/dl, ou acidose metabólica, ou hipercalemiemia, fazer diálise peritoneal ou hemodiálise.
-

7. Acidose Metabólica

É atribuível à acidose láctica. Deve-se suspeitar de acidose láctica se o intervalo aniônico [Na⁺ + (Cl⁻+HCO₃⁻)] ultrapassar 10 a 12 mEq/l, devendo-se ter atenção essencialmente a sinais clínicos como taquipneia e respiração de Kussmaul.

A oxigenação dos tecidos deve ser melhorada por meio da correcção da hipovolémia (ver anexo-fluidoterapia), através do aumento da concentração do oxigénio inspirado (ver anexo) e da desobstrução das vias aéreas. A correcção da acidémia com bicarbonato deve ser tentada apenas se o PH arterial descer abaixo dos 7,20 e só após a correcção da hipovolémia e oxigenação.

8. Coagulação Intravascular Disseminada (CID)

Trata-se duma manifestação mais frequente em doentes não imunes. Nestes casos deve-se administrar sangue fresco total (ou tratamento alternativo), e se o tempo de protrombina e de tromboplastina estiverem prolongados deve-se administrar 10 mg de Vit K por via endovenosa. Nestes casos está contra-indicado o uso de A.A.S e Corticosteróides.

IX. PRINCIPAIS PATOLOGIAS A VALORIZAR NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA MALÁRIA GRAVE/COMPLICADA

- Septicémia
- Hepatite viral
- Leptospirose
- Febres hemorrágicas víricas
- Arboviroses (Dengue – Chikungunya)
- Rotavirus
- Convulsão febril (na criança)
- Meningoencefalites (mais frequentes nas crianças)
- Síndromes virais em fase pré-exantemática
- Eclâmpsia (na grávida)
- Tripanossomose (a ter em conta nas zonas endémicas)
- AVC
- Traumatismo craneoencefálico
- Endocardite bacteriana sub-aguda
- Tétano
- VIH

X. COMPLICAÇÕES FREQUENTES DA MALÁRIA GRAVE

- Pneumonia por Aspiração
- Septicémia a gram negativos
- Hemorragia Gastrintestinal
- Infecções associadas (Salmoneloses, Reacção Leucemóide, Rabdomiólise)

XI. INDICADORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE MAU PROGNÓSTICO

- Coma Profundo
- Convulsões (nas 3 h seguintes à hospitalização)
- Ausência de Reflexos Corneanos
- Rigidez de Descerebração
- Sinais de Disfunção Orgânica (I.R.A., E.P.A.)
- Hemorragia Retiniana
- Hiperparasitémia > 250.000/mm³ ou > 5%
- Esquizontémia periférica
- Leucocitose Periférica > 12.000/mm³
- Hematócrito < 15%
- Hemoglobina < 5 grs/dl
- Glicémia ≤ 40 mg/dl
- Ureia ≥ 60 mg/dl
- Creatinina > 3,0 mg/dl
- Glicose ↓ no L.C.R.
- Acido Láctico ↑ no L.C.R. (> 6mmol /l)
- Acido Láctico Venoso ↑ (> 6 mmol /l)
- Aminotransferases ↑ 3x
- Aumento da Gama-GT e 5' Nucleotidase Plasmática
- Baixos níveis de Antitrombina III

XII. FACTORES DE SUCESSO NO MANEJO DOS CASOS

- ✓ Anamnese cuidadosa, com atenção para o diagnóstico diferencial e para a identificação de infecções associadas.
- ✓ Evacuação imediata dos casos graves para níveis de atendimento mais adequados.
- ✓ Seleção e utilização correcta dos fármacos a serem usados.
- ✓ Identificação e tratamento precoce de complicações como a hipoglicémia, a insuficiência renal e o edema agudo do pulmão entre outras.
- ✓ Correção do equilíbrio hidroelectrolítico e cuidados de enfermagem adequados.
- ✓ Utilização correcta das vias de administração dos fármacos.

XIII. ERROS DE CONDUTA

- ✓ Anamnese insuficiente relativa às deslocações (viagens) do doente a zonas endémicas ou a zonas de alta transmissibilidade.
- ✓ Negligenciar outras formas de transmissão da doença não anofelínicas.
- ✓ Subestimar a gravidade da doença.
- ✓ Problemas técnicos ligados ao diagnóstico.
- ✓ Não identificação das complicações (Hipoglicémia, IRA, EPA) e de outras infecções associadas à malária.
- ✓ Erros na avaliação do estado de hidratação e na administração de líquidos e electrólitos.
- ✓ Cuidados inadequados de enfermagem.

- ✓ Demora no início da quimioterapia antimalárica.
- ✓ Não utilização de um determinado antimalárico de maneira injustificada.
- ✓ Cálculo incorrecto da dosagem.
- ✓ Via de administração inadequada.
- ✓ Falta de informação sobre a quimioterapia antimalárica prévia.
- ✓ Suspensão injustificada do tratamento.
- ✓ Falta de controlo do início e da velocidade da perfusão.
- ✓ Não prever os efeitos cumulativos das drogas antimaláricas.
- ✓ Negligenciar a passagem da via parentérica para a oral.
- ✓ Entubação endotraqueal ou traqueostomia intempestiva.
- ✓ Não reconhecimento de um S.D.R.A.
- ✓ Negligenciar as convulsões.
- ✓ Não reconhecimento e tratamento da anemia severa.
- ✓ Utilização de medidas intempestivas.
- ✓ Demora no início da hemodiálise ou diálise peritoneal.

XIV. ASPECTOS PARTICULARES DA MALÁRIA GRAVE/COMPLICADA NA CRIANÇA

1. Implicações

- Importante causa de morbimortalidade
- Aumento da mortalidade perinatal
- Baixo peso à nascença
- Paludismo do recém-nascido
- Anemia crónica
- Sequelas neurológicas (hemiparésia, ataxia cerebelosa, atraso mental, afasia e espasticidade generalizada.)
- Absentismo escolar/baixo rendimento escolar

2. Aspectos Clínicos

A malária cerebral e a anemia grave são as formas predominantes na criança. Os sinais e sintomas mais frequentes são: febre, vômitos, tosse, diarreia, convulsões, hepatoesplenomegália e alterações da consciência.

A respiração pode ser estertorosa ou ampla sugerindo acidose. A hipoglicemia coexiste com certa frequência e podem aparecer sinais de falência cardíaca, sobretudo em crianças com anemia severa.

As crianças nascidas de mães não imunes que tenham sido infectadas pelo *plasmódio* no decorrer da gravidez, podem desenvolver uma parasitemia positiva e/ou um quadro de paludismo durante as primeiras semanas de vida.

A profundidade do coma pode ser avaliada com a escala de Blantyre (adaptada da escala de Glasgow) que utiliza os seguintes elementos:

- resposta ocular
- resposta verbal
- resposta motriz

Se a criança com febre tem perda de consciência após uma convulsão e a recupera ao fim de meia hora, não é muito sugestiva de malária cerebral, correspondendo esta mais provavelmente a uma convulsão febril.

A presença de sinais de descerebração, descorticação ou de opistótono é de mau prognóstico.

O líquido obtido por punção lombar numa criança com malária cerebral apresenta normalmente as seguintes características:

- Líquido claro
- Normotenso
- Citose inferior a 10 glóbulos brancos/microlitro
- Proteinorráquia aumentada.

XV. MALÁRIA DURANTE A GRAVIDEZ

" Salvar a Mãe e Preservar o Feto"

1. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

Durante a gravidez, a malária é mais frequente e mais grave. As mulheres grávidas têm duas ou três vezes maior risco de contrair malária grave do que as não grávidas.

Nas regiões hiperendémicas de paludismo, as mulheres grávidas são frequentemente portadoras de hemazotoários. A presença destes é mais facilmente identificada a nível da placenta, podendo estar ausentes a nível do sangue periférico. Esta incidência encontra-se aumentada nas primigestas.

A malária na gravidez é uma infecção de alto risco que pode evoluir rapidamente para doença grave na mãe e no feto (devido a infecção placentar que pode levar a abortos, baixo peso ao nascer, morte intrauterina e neo - natal).

O quadro clínico da malária durante a gravidez é variável, podendo nos casos graves apresentar-se como hipoglicemia, anemia grave, edema pulmonar, insuficiência renal, hiperpirexia e malária placentar. Em áreas hiperendémicas, durante a gravidez, a malária é muitas vezes assintomática. Nestes casos, o principal efeito da infecção plasmódica na mãe é a anemia, que muitas vezes é grave, resultando em baixo peso à nascença.

A hipoglicemia, para além de pôr em risco a saúde da mãe pode igualmente conduzir a uma situação de distress fetal, por induzir bradicardia fetal não suspeitada.

As mulheres grávidas expostas a esta doença têm uma prevalência relativamente elevada de abortos, nascidos mortos e baixo peso à nascença. O risco associado a infecção placentar é maior na primeira gravidez, sendo ainda importante na segunda gravidez e insignificante nas gravidezes subsequentes. A presença de parasitas no sangue da grávida não imune, desencadeia frequentemente contracções uterinas agravadas pela presença de febre. Esta situação conduz a distress fetal raramente diagnosticado e de consequências nefastas.

A malária aumenta o risco de eclâmpsia e coloca frequentemente problemas de diagnóstico diferencial com esta enfermidade.

2. Tratamento da Malária Simples na Grávida

Tratar tendo em conta o tempo de gestação de acordo com a seguinte tabela:

I Trimestre	II e III Trimestre
Quinino Oral	Arteméter + Lumefantrina ou
	Artesunato + Amodiaquina ou
	Dihidroartemisinina+Piperaquina Ou
	Quinino Oral

Obs. Todas as grávidas que apresentem teste de malária positivo mesmo na ausência de sintomas, devem ser tratadas como casos de malária

3. Prevenção da Malária na Grávida

3.1 Uso correcto da Rede Mosquiteira Tratada com Insecticida (MTI)

A mulher grávida deverá ter acesso à MTI gratuita nas consultas pré-natais

3.2 Tratamento Intermitente e Preventivo/ Presuntivo (TIP)

Nas áreas de transmissão de malária moderada a alta, a OMS recomenda o tratamento intermitente e preventivo (TIP) na grávida com Sulfadoxina+Pirimetamina (SP) em cada consulta pré-natal.

A primeira dose deve ser administrada o mais precocemente possível a partir do 2º trimestre (13ª semana) de gestação, com intervalos de 1 mês. A última dose pode ser administrada até o período de parto sem riscos.

O TIP deve idealmente ser administrado sob observação directa (DOT) com ou sem comida no estômago. O ácido fólico em dose diária igual ou superior a 5 mg não deve ser dada com o SP em virtude de interferir com a eficácia do anti-malárico. Se a grávida tiver feito ácido fólico na dose de 5mg deve aguardar duas semanas antes de fazer a dose do TIP.

Igualmente, a SP não deve ser administrada em mulheres grávidas VIH positivas que fazem profilaxia com co-trimoxazole.

Contraindicações do TIP

- Mulher grávida com história de alergia às sulfamidas
- Antes da 13ª semana de gravidez
- Gravidez com potencial risco de Icterícia (Kernicterus)
- Grávida com infecção sintomática

Em grávidas com contraindicações, usar outros métodos de prevenção contra a malária (MTIs, repelentes)-

XVI. NORMAS PARA A PREVENÇÃO DA MALÁRIA EM GRUPOS NÃO - IMUNES

1. Introdução

Todas as pessoas consideradas não imunes que se movimentem para áreas endémicas de malária devem ser informadas sobre:

- a) Os riscos de se infectarem e desenvolverem a doença,
- b) Os perigos e a gravidade da situação;
- c) As medidas de protecção contra a picada do insecto.
- d) A utilidade e uso da quimioprofilaxia e os possíveis efeitos secundários dos fármacos.

2. Tipo de Informação a Transmitir

- **Quais são as áreas geográficas endémicas de malária de acordo com a rota:**
 - Em Angola todo o país é endémico, portanto o risco de contrair malária existe em todas as províncias, sendo mais frequente nas províncias do norte e do centro;

- **Ciclo de transmissão da doença**
 - A doença é transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, que inocula no sangue das pessoas um parasita chamado *plasmódio* (*plasmodium*), que é o responsável pelo quadro clínico;

- **Principais sinais e sintomas de suspeita da doença**
 - Febre, mal-estar, dor de cabeça, arrepios de frio, vômitos

- **O que fazer perante a suspeita da doença**
 - Procurar imediatamente um profissional de saúde e fazer um teste de pesquisa de *plasmodium*;

- **Comportamentos de risco**
 - Exposição do corpo às picadas do mosquito desde o entardecer ao amanhecer, principalmente em áreas abertas, com partes do corpo desprotegidas, por ex. uso de calções

- **Uso de antipalúdicos**

Em Angola está expressamente proibido o uso de monoterapias. A política Nacional de Tratamento orienta para a utilização de uma das seguintes combinações terapêuticas:

 - Arteméter+Lumefantrina
 - Artesunato+Amodiaquina
 - Dihidroartemisinina+Piperaquina

- **Importância da utilização de medidas de protecção contra a picada do mosquito**
 - O uso de medidas adequadas reduz o risco da inoculação do parasita e consequentemente da infecção.

3. Medidas de Protecção Contra a Picada do Mosquito

- Utilizar um repelente nas áreas do corpo expostas, entre o entardecer e o amanhecer, lendo e seguindo com atenção as recomendações do fabricante;
- Ter o cuidado de manter fechadas as portas e janelas das residências a partir do entardecer, utilizar insecticidas (sprays ou difusores eléctricos) e, sempre que disponível, ligar os aparelhos de climatização;
- Dormir debaixo dum mosquiteiro tratado com insecticida (MTI).

4. Uso da Quimioprofilaxia

- **Proguanil (Paludrine)** – 2 comprimidos de 100mg por dia, ou 3 mg/kg por dia.
- **Mefloquina (Eloquine, Lariam, Mephaquin)** - Iniciar com 1 comprimido de 250 mg/base, ou 5 mg/kg de peso por dia durante 3 dias seguidos antes de iniciar a viagem. Continuar com 1 comprimido de 250 mg base por semana, ou 5 mg/Kg de peso por semana. Não deve ser utilizado em pessoas com arritmias ou distúrbios da condução cardíaca.
- **Doxicilina (Vibramicina)** – 1 comp de 100 mg/dia ou 1,5 mg de sal/kg por dia. O seu efeito protector após o terceiro mês não está comprovado. Não deve ser utilizado em crianças menores de 8 anos nem em mulheres grávidas ou a amamentar.
- **Atovaquone+Proguanil (Malarone)** – 1 comprimido de adulto por dia (250mg Atovaquone+100mg Proguanil) ou a seguinte posologia:

- 11 a 20 kg de peso dar $\frac{1}{4}$ comp de adulto ou um comprimido pediátrico (62,5 mg Atovaquone.+25 mg Proguanil) por dia
- 21 a 30 kg de peso dar $\frac{1}{2}$ comp de adulto ou 2 comp pediátricos
- 31 a 40 kg de peso dar $\frac{3}{4}$ de comp de adulto ou 3 comprimidos pediátricos

Tem como efeitos secundários náuseas, vómitos, dor abdominal, diarreia e aumento das transaminases.

OBS: As pessoas em regime de quimioprofilaxia devem fazer exames clínicos e laboratoriais regularmente, pois os antipalúdicos podem provocar alterações a nível do fígado, rins e coração.

A quimioprofilaxia deve ser iniciada no país de residência, continuada durante todo o tempo que permanecer na zona palúdica e por mais 4 semanas ao regressar ao país de origem. Depois de concluída essa profilaxia, a pessoa deve procurar o serviço de controlo de viajantes, para controlo sanguíneo.

BIBLIOGRAFIA

- Bases da Política Nacional de Tratamento da Malária em Angola (2005-2009), PNCM – Ministério da Saúde)
- Normas técnicas para o controlo da malária na gravidez, (Ministério da Saúde, DNSP, Programa Nacional de Saúde Reprodutiva, PNCM)
- Normas de Tratamento da Malária (PNCM – Ministério da Saúde)
- Global Strategy for Malaria Control, Geneva, WHO: 1993
- White N. Antimalarial drug resistance and combination therapy: Transactions of the Royal Society of London, 1999, B (354): 739-749.
- The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR Informal Consultation, Geneva, WHO, 1998,WHO/MAL/98.1086.
- Practical chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group, Geneva, WHO1990 (WHO Technical Report Series, No. 805).
- Antimalarial Drug Combination Therapy, Report of a WHO Technical Consultation, WHO/CDS/RBM/2001.
- Manual de Pediatria Hospitalar. Luís Bernardino. 2ª Edição Luanda 1991. Universidade Agostinho Neto. Faculdade de Medicina. Dep de Pediatria.
- Guidelines 2006
- Dr Alex Francisco Zarate. Calisaludable.gov.co. 11/01/2007
- Sanguis Study Group, Transf Med 1994
- Baele PL. Acta Anaesth Belg 1998 (“Results of the Belgian Biomed Study about Transfusion for Surgery”)
- WHO 2010 Guidelines for the treatment of Malaria. 2nd edition