

**PROPOSTA DE ELABORAÇÃO PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**

ESCOPO

Malária

janeiro/2017



protocolo

janeiro/2017



Este documento é a primeira etapa no processo de elaboração de um protocolo clínico baseado em evidências científicas e tratará de identificar os aspectos mais importantes a serem abordados no futuro PCDT sendo a base para a estruturação das perguntas clínicas que serão objeto de busca na literatura científica. Não se configura, portanto, em recomendações assistenciais ou diagnósticas para a Malária.



APRESENTAÇÃO

O Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), desde 1973, disponibiliza o manual de terapêutica de malária para orientar como deve ser feito o tratamento da enfermidade conforme a espécie causadora. Periodicamente, um grupo de especialistas em malária (médicos e pesquisadores) que fazem parte do Subcomitê de Terapêutica em Malária, reúne-se para analisar a necessidade ou não de alguma alteração nos esquemas de tratamento. As atualizações são fundamentadas em recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) e em estudos de eficácia e segurança realizados no Brasil e em outros países.

Com a diretriz atual de fortalecimento das orientações de tratamento no SUS por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes de Tratamento (PCDT), analisa-se a necessidade de elaboração de um PCDT para a malária.

Desde 2001, o Brasil participa da Rede Amazônica de Vigilância da Resistência das Drogas Antimaláricas (RAVREDA) coordenada pela Organização Pan-americana de Saúde. A rede tem vários parceiros e tem como um dos objetivos monitorar a resistência aos medicamentos antimaláricos. Os protocolos de monitoramento da eficácia dos esquemas terapêuticos da OMS foram adaptados para uso na América e o Brasil monitora a cada dois ou três anos a eficácia dos esquemas de tratamento da malária por *P. vivax* e por *P. falciparum*.

Em 2015 a OMS publicou a edição revisada do guia de tratamento da malária *Guidelines for the Treatment of Malária* (WHO, 2015) e o informe sobre a recomendação de tratamento de malária em gestantes no primeiro trimestre da gestação (Intermittent screening and treatment in pregnancy and the safety of ACTs in the first trimester <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/istp-and-act-in-pregnancy.pdf?ua=1>).

O último guia de tratamento da malária foi publicado pelo Ministério da Saúde em 2010 (BRASIL, 2010) e necessita ser atualizado. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1)

Em julho de 2016, o subcomitê de terapêutica de malária se reuniu para discutir a necessidade de atualizar o guia de tratamento de malária conforme as novas recomendações da OMS para o tratamento de malária por *P. vivax* e *P. falciparum*. Além disso, a análise



também foi fundamentada em estudo de revisão sistemática de tratamento da malária por *P. falciparum* realizado por demanda do PNCM

INTRODUÇÃO

Os principais objetivos do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) do Ministério da Saúde são reduzir a letalidade e a gravidade dos casos, reduzir a incidência da doença, eliminar a transmissão em áreas urbanas e manter a ausência da doença em locais onde a transmissão já foi interrompida. O programa utiliza várias estratégias para atingir os seus objetivos, sendo as mais importantes o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno e adequado dos casos, além de medidas específicas de controle do mosquito transmissor.

O Ministério da Saúde, por meio de uma política nacional de tratamento da malária, orienta a terapêutica e disponibiliza os medicamentos antimaláricos utilizados em todo o território nacional, em unidades do Sistema Único de Saúde (SUS).

Para facilitar o trabalho dos profissionais de saúde das áreas endêmicas e garantir a padronização dos procedimentos necessários para o tratamento da malária, o Guia Prático apresenta, nas tabelas e quadros, todas as orientações relevantes sobre a indicação e uso dos antimaláricos preconizados no Brasil.

OBJETIVO

Estabelecer diretrizes para o tratamento de casos de malária, com base em evidências científicas e dentro de parâmetros de qualidade e precisão, para o atendimento dos pacientes nos serviços de saúde do SUS, em todos os níveis de atenção.

POPULAÇÃO-ALVO

Todos os pacientes com diagnóstico de malária não complicada ou grave e indivíduos em risco de adquirir malária com indicação de uso de quimioprofilaxia.



CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS COM A SAÚDE, 10ª REVISÃO (CID-10):

CID 10: B50 a B54

Definições consideradas nas perguntas de pesquisa:

Malária grave

Um ou mais dos seguintes sinais/sintomas:

- Consciência prejudicada: pontuação de coma de Glasgow <11 em adultos ou um coma de Blantyre. Pontuação <3 em crianças
- Prostração: fraqueza generalizada em que a pessoa é incapaz de se sentar ou caminhar sem assistência
- Convulsões múltiplas: mais de dois episódios em 24 h
- Acidose: um déficit de base de > 8 mEq / L ou, se não disponível, um bicarbonato de plasma
- Acidose grave: nível de <15 mmol / L ou lactato plasmático venoso \geq 5 mmol / L. Manifesta-se clinicamente como dificuldade respiratória (respiração rápida, profunda e laboriosa).
- Hipoglicemia: glicose sanguínea ou plasmática <2,2 mmol / L (<40 mg / dL)
- Anemia grave da malária: concentração de hemoglobina \leq 5 g / dL ou hematócrito de \leq 15% em crianças <12 anos de idade (<7 g / dL e <20%, respectivamente, em adultos). Com contagem de parasitas > 10 000 / μ L
- Insuficiência renal: plasma ou creatinina sérica > 265 μ mol / L (3 mg / dL) ou sangue Ureia > 20 mmol / L
- Icterícia: plasma ou bilirrubina sérica > 50 μ mol / L (3 mg / dL) com contagem de parasitas > 100 000 / μ L
- Edema pulmonar: confirmado radiologicamente ou saturação de oxigênio <92% no quarto. Frequência respiratória > 30 / min, muitas vezes com crepitação na auscultação
- Hemorragia significativa: incluindo hemorragia recorrente ou prolongada do nariz, gengivas ou local de punção venosa;
- Hematêmese ou melena
- Choque
- Hiperparasitemia

**Recidiva:**

Reaparecimento da parasitemia assexuada após tratamento antimalárico devido a recrudescência ou recaída (apenas em *P. vivax* e *P. ovale*).

Recrudescência:

Reaparecimento de parasitemia assexuada após tratamento antimalárico devido a clareamento incompleto da parasitemia de mesmo genótipo da primeira infecção.

Recaída:

Recorrência de parasitemia assexuada em malária causada por *P. vivax* ou *P. ovale*. Originada dos hipnozoítos.

Droga esquizonticida:

Droga que mata esquizontes no fígado ou no sangue.

Droga gametocida:

Droga que mata gametócitos masculinos e femininos, prevenindo assim que o mosquito se infecte.

Resposta clínica e parasitológica adequada:

Ausência de parasitemia em D28 (D42), independente da temperatura axilar, em pacientes que não apresentaram anteriormente nenhum dos critérios de falha precoce de tratamento, falha tardia de tratamento ou falha parasitológica tardia.

ABORDAGENS INCLUÍDAS

A seguir estão descritas as intervenções farmacológicas que serão objeto de avaliação da literatura científica e sobre as quais serão formuladas as recomendações do PCDT.

Abordagem geral

Os medicamentos e esquemas terapêuticos recomendados atualmente pela Organização Mundial de Saúde são:



Para *Plasmodium vivax*:

- Primaquina
- Cloroquina
- Derivado de artemisinina

Para *Plasmodium falciparum*:

- Combinações terapêuticas baseadas em derivados de artemisinina:
 - Artesunato + Mefloquina
 - Artemeter + Lumefantrina
 - Artesunato + Amodiaquina
 - Dihidroartemisina+ Piperaquina
 - Artesunato +Sufadoxina+Piremetamina
- Primaquina

Malária grave:

- Artesunato EV ou IM
- Artemeter IM

Situações especiais

Serão abordadas todas as faixas etárias e situações especiais como:

- Gestantes
- Lactantes
- Crianças



PERGUNTAS DE PESQUISA

Tratamento do *Plasmodium vivax*

Pergunta 1: Em pacientes com malária aguda por <i>Plasmodium vivax</i> , qual esquema de tratamento esquizonticida sanguíneo é mais eficaz, custo-efetivo e seguro: esquema com cloroquina ou com combinação com derivados de artemisinina?	
População	Pacientes com malária aguda por <i>P. vivax</i> .
Intervenção	Esquema de combinação com derivado de artemisinina.
Comparador	Esquema com cloroquina.
Desfecho	Resposta clínica e parasitológica adequada; eventos adversos; custo-efetividade.

Pergunta 2: Em pacientes com malária aguda recrudescente por <i>P. vivax</i> , qual esquema de tratamento esquizonticida sanguíneo é mais eficaz, custo-efetivo e seguro: esquema com cloroquina ou com combinação com derivados de artemisinina?	
População	Pacientes com malária aguda recrudescente por <i>P. vivax</i> .
Intervenção	Esquema de combinação com derivado de artemisinina.
Comparador	Esquema com cloroquina.
Desfecho	Resposta clínica e parasitológica adequada; eventos adversos.

Pergunta 3: Em pacientes com malária aguda não complicada por <i>P. vivax</i> , qual esquema de duração de tratamento hipnozoitocida com primaquina é mais eficaz, efetivo e seguro: 7 dias ou 14 dias?	
População	Pacientes com malária aguda por <i>P. vivax</i> .
Intervenção	Esquizonticida sanguíneo + primaquina por 7 dias.
Comparador	Esquizonticida sanguíneo + primaquina por 14 dias.
Desfecho	Frequências de recidivas de <i>P. vivax</i> em mínimo de 6 meses; eventos adversos.



Pergunta 4: Em pacientes com malária aguda não complicada por <i>P. vivax</i> , qual esquema de dose total de primaquina é mais eficaz, efetivo e seguro: 7 mg/Kg (ou outra dose) versus 3,5 mg/Kg?	
População	Pacientes com malária aguda por <i>P. vivax</i> .
Intervenção	Esquizotocida sanguíneo + primaquina na dose de 7,0 mg/Kg (ou outra).
Comparador	Esquizotocida sanguíneo + primaquina na dose de 3,5 mg/Kg.
Desfecho	Frequências de recidivas de <i>P. vivax</i> em mínimo de 6 meses; eventos adversos.

Pergunta 5: Como prevenir recaídas de malária aguda não complicada por <i>P. vivax</i> em pacientes em que a primaquina está contraindicada?	
População	Pacientes com malária recidivada por <i>P. vivax</i> (gestantes, lactantes, deficientes de G6PD e crianças menores de 6 meses).
Intervenção	Esquema alternativo.
Comparador	-
Desfecho	Frequências de recidivas de <i>P. vivax</i> em mínimo de 6 meses; eventos adversos.

Pergunta 6: Como tratar recidivas (entre 28 e 60 dias) de malária aguda não complicada por <i>P. vivax</i> em pacientes que já receberam cloroquina + primaquina na dose total convencional (3,5 mg/Kg)?	
População	Pacientes com malária recidivada por <i>P. vivax</i> entre 28 e 60 dias após tratamento anterior.
Intervenção	Esquema alternativo.
Comparador	Esquema de cloroquina + primaquina (dose total de 3,5 mg/Kg).
Desfecho	Frequências de recidivas de <i>P. vivax</i> em mínimo de 6 meses; eventos adversos.

Pergunta 7: Como ajustar a dose de primaquina para tratar pacientes adultos obesos (> 70 kg) com malária aguda não complicada por <i>P. vivax</i> ?	
População	Pacientes adultos com malária aguda por <i>P. vivax</i> pesando mais de 70 kg.
Intervenção	Esquema com dose ajustada de primaquina.
Comparador	-
Desfecho	Frequências de recidivas de <i>P. vivax</i> em mínimo de 6 meses; eventos adversos.



Pergunta 8: Como tratar a malária grave?	
População	Pacientes com critérios definidores de malária grave.
Intervenção	Esquema para malária grave.
Comparador	-
Desfecho	Clareamento da febre/parasitemia e melhora dos critérios de gravidade.

Tratamento do *Plasmodium falciparum*

Pergunta 9: Em pacientes com malária aguda não complicada por <i>Plasmodium falciparum</i> , qual esquema de tratamento esquizotocida sanguíneo baseado em combinação com derivados de artemisina é mais eficaz, custo-efetivo e seguro?	
População	Pacientes com malária aguda não complicada por <i>P. falciparum</i> .
Intervenção	Esquema baseado em combinação com derivados de artemisinina.
Comparador	Combinação com artemeter+lumefantrina.
Desfecho	Resposta clínica e parasitológica adequadas; adesão ao tratamento; eventos adversos; custo-efetividade.

Pergunta 10: Em pacientes com malária aguda recrudescente e não complicada por <i>P. falciparum</i> , qual esquema de tratamento esquizotocida sanguíneo baseado em combinação com derivados de artemisinina é mais eficaz?	
População	Pacientes com malária aguda recrudescente por <i>P. falciparum</i> .
Intervenção	Esquema baseado em combinação com derivados de artemisinina.
Comparador	Combinação identificada na Pergunta 9 (definida como primeira linha).
Desfecho	Resposta clínica e parasitológica adequadas.

Pergunta 11: Em pacientes com malária aguda não complicada por <i>P. falciparum</i> , qual esquema de tratamento gametocitocida é mais eficaz e seguro no primeiro dia de tratamento: primaquina em dose única de 0,25 mg/Kg ou 0,75 mg/Kg?	
População	Pacientes com malária aguda não complicada por <i>P. falciparum</i> .
Intervenção	Primaquina 0,25 mg/Kg.
Comparador	Primaquina 0,75 mg/Kg.
Desfecho	Clareamento de gametocitemia; eventos adversos.



Pergunta 12: Em gestantes com malária aguda não complicada por <i>P. falciparum</i> no primeiro trimestre da gravidez: qual esquema de tratamento é mais eficaz e seguro?	
População	Gestantes de primeiro trimestre com malária aguda não complicada por <i>P. falciparum</i> .
Intervenção	Esquema com derivado de artemisinina.
Comparador	Esquema com quinina.
Desfecho	Resposta clínica e parasitológica adequadas; eventos adversos.

Pergunta 13: Em crianças de 0 a 6 meses com malária aguda não complicada por <i>P. falciparum</i> : qual esquema de tratamento e via de administração são mais eficazes e seguros?	
População	Crianças de 0 a 6 meses com malária aguda não complicada por <i>P. falciparum</i> .
Intervenção	Esquema com derivado de artemisinina.
Comparador	Esquema com quinina.
Desfecho	Resposta clínica e parasitológica adequadas; eventos adversos.

Pergunta 14: Em pacientes com malária aguda grave por <i>P. falciparum</i> : qual esquema de tratamento com derivado de artemisinina é eficaz e seguro?	
População	Pacientes com malária aguda grave por <i>P. falciparum</i> .
Intervenção	Esquema com derivado de artemisinina.
Comparador	-
Desfecho	Resposta clínica e parasitológica adequadas; eventos adversos.

Pergunta 15: Qual o esquema terapêutico mais eficaz e seguro para o tratamento de malária causada por <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> e <i>P. knowlesi</i> ?	
População	Pacientes com malária aguda por <i>P. malariae</i> ou <i>P. ovale</i> ou <i>P. knowlesi</i> .
Intervenção	Esquema de tratamento.
Comparador	-
Desfecho	Resposta clínica e parasitológica adequadas; eventos adversos.



Quimioprofilaxia:

Pergunta 16: Qual esquema de quimioprofilaxia é eficaz e seguro para a prevenção de infecções por <i>P. falciparum</i> e/ou <i>P. vivax</i> entre viajantes para áreas endêmicas?	
População	Indivíduos que viajam para áreas endêmicas de malária por <i>P. vivax</i> e/ou <i>P. falciparum</i> .
Intervenção	Droga ou esquema para quimioprofilaxia.
Comparador	Placebo ou outra intervenção com eficácia conhecida.
Desfecho	Redução do risco individual de adquirir malária; eventos adversos.

Tratamento da Malária Grave

Pergunta 17 :Qual esquema de tratamento é eficaz e seguro para o tratamento de malária grave por <i>P. falciparum</i> e/ou <i>P. vivax</i> ?	
População	População com quadro de malária grave
Intervenção	Droga ou esquema para malária grave.
Comparador	
Desfecho	Redução mortalidade



REFERÊNCIAS

World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malária. 3rd edition. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf. Acesso em 15/11/2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/12/guia-pratico-tratamento-malaria-2010.pdf>. Acesso em 01/11/2016.