

**A Efetividade da Artemisinina e da Quinina no Tratamento da Malária por
Plasmodium falciparum: uma Revisão de Literatura**

***The Effectiveness of Artemisinin and Quinine in the Treatment of Plasmodium
falciparum Malaria: a Literature Review***

¹ABREU, Alessandra Santos Silva Teixeira de; ²SANTOS, Luís Henrique Saldanha; ³LEMONS, Matheus Fagundes; ⁴MENEGALE, Clara de Castro Silva; ⁵SANCHEZ, Renan Cardoso

RESUMO

A malária continua sendo um grave problema de saúde pública mundial, com elevadas taxas de incidência e de mortalidade, principalmente, no continente africano. No Brasil, a malária desenvolveu-se de forma endêmica na região Amazônica (estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), onde as primeiras publicações consistentes sobre o tema surgiram a partir de incursões científicas efetuadas pelo Instituto Oswaldo Cruz no século XX. Tais investidas, à época, repercutiram em importantes medidas de expressão social, tais como o saneamento da região e a prevenção da malária. Dados globais recentes mostram um número estimado de 445 000 mortes por malária, sendo estas referentes a 216 milhões de casos incidentes estimados em 91 países no ano de 2016. Importa destacar, ainda, que a malária é uma doença infecciosa febril aguda, cujos agentes etiológicos são protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos por vetores anofelinos, e que afeta principalmente os países em desenvolvimento de clima tropical e subtropical. Assim, diante da crescente importância do tema em questão, este trabalho teve por objetivo abordar – essencialmente –, por meio de revisão da literatura, a terapêutica medicamentosa mais efetiva, baseada no uso da artemisinina e da quinina, para o combate da malária complicada (grave) e não complicada causada pelo protozoário *Plasmodium falciparum*, bem como destacar medidas de prevenção primária.

Palavras-chave: Malária. Prevenção de malária. Quinina. Artemisinina. *Plasmodium falciparum*.

¹Farmacêutica e Bioquímica pela UNINOVE (SP), Especialista em Farmacologia e Interações Medicamentosas pela UNINTER (PR).

^{2,3,4,5}Discentes de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (RS).

ABSTRACT

Malaria remains a serious global public health problem, with high rates of incidence and mortality, especially in the African continent. In Brazil, malaria is an endemic disease in the Amazon region (States of Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima and Tocantins), where the first consistent publications on the topic emerged from scientific forays made by the Oswaldo Cruz Institute, in the 20th century. Such advances at the time, had an impact on important measures of social expression, such as sanitation and prevention of malaria. Recent global data show an estimated 445 000 malaria deaths, of which 216 million estimated incidents in 91 countries in 2016. It is also important to emphasize that malaria is an acute febrile infectious disease, whose etiologic agents are protozoa of the genus Plasmodium, transmitted by anofelinos vectors, and that it affects mainly developing countries of tropical and subtropical climates. So, given the growing importance of the issue at hand, this study aimed to address – essentially –, through review of the literature, the most effective drug therapy based on the use of artemether and quinine to combat complicated and not complicated malária, caused by Protozoan Plasmodium falciparum, as well as highlight primary prevention measures.

Keywords: *Malaria. Prevention of malaria. Quinine. Artemisinin. Plasmodium falciparum.*

1 INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde (2017b) revelam que a malária continua sendo um grave problema de saúde pública mundial, com elevadas taxas de incidência e de mortalidade, principalmente, no continente africano. No Brasil, o conhecimento de doenças endêmicas na região Amazônica (estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) passou a ter publicações consistentes a partir de incursões científicas efetuadas pelo Instituto Oswaldo Cruz no século XX. Tais investidas, à época, repercutiram em importantes medidas de expressão social, tais como o saneamento da região e a prevenção da malária (COSTA, 2010).

No mundo, estuda-se a malária desde o ano de 1880, quando Charles Louis Alphonse Laveran, médico do Exército colonial francês, ao examinar sistematicamente o sangue de pacientes febris, na Argélia, verificou a presença de minúsculos organismos os quais denominou de *Oscillaria* (LACERDA-QUEIROZ, 2012).

Como consequência da descoberta de Laveran, os pesquisadores intensificaram a busca por mais conhecimento sobre o micro-organismo e, uma década depois, em 1890, os cientistas italianos Giovanni Batista Grass e Raimondo Filetti distinguiram o parasita em duas espécies, o *Plasmodium vivax* e o *Plasmodium malariae*; na sequência, o pesquisador norte-americano William Henry Welch, em 1897, encontrou uma terceira espécie, o *Plasmodium falciparum*; e, já no século XX, em 1922, o cientista britânico John William Watson Stephens batizou uma quarta espécie, o *Plasmodium ovale* (COX, 2010).

Importa evidenciar que a malária revela-se, também, um problema para os soldados brasileiros envolvidos em missões de paz das Nações Unidas. Na missão de Observação das Nações Unidas em Angola (MONUA), de 1995 a 1996, dentre os 439 soldados brasileiros envolvidos, foram registrados 78 casos e três mortes, mesmo entre indivíduos que estavam fazendo uso de quimioprofilaxia. Na missão das Nações Unidas para a Estabilização no Haiti (MINUSTAH), que teve início em junho de 2004, foram registrados mais de 20 casos de malária entre os brasileiros em um período de dois anos. Da mesma forma, em solos brasileiros, a malária tem

sido responsável por um grande número de baixas hospitalares de militares do Exército que atuam na região Amazônica (FRANÇA, 2008).

A relação entre a malária e as atividades militares reflete em um grande incentivo para a busca constante por novos antimaláricos. Prova disso, é que o Centro Médico da Marinha dos Estados Unidos, o Instituto de Pesquisas Walter Reed do Exército dos Estados Unidos e o Instituto de Pesquisas contra Doenças Infecciosas das Forças Armadas dos Estados Unidos estão continuamente engajados em pesquisas na busca por novos fármacos e vacinas contra malária. Em média, o Exército americano aplica cerca de US\$ 10.000.000,00, por ano, em pesquisas relacionadas com a malária (FRANÇA, 2008).

Dados globais recentes do Relatório Mundial sobre a Malária (2017b) mostram um número estimado de 445 000 mortes por malária, sendo estas referentes a 216 milhões de casos incidentes estimados em 91 países no ano de 2016.

Ademais, em especial na África, observa-se um grande aumento nos testes de diagnóstico no setor de saúde pública: de 36% dos casos suspeitos em 2010 para 87% em 2016. A maioria dos pacientes (70%) que buscou tratamento para a malária no setor de saúde pública recebeu terapias de combinação baseadas em derivados de artemisinina – as substâncias mais efetivas contra a malária (WHO, 2017b).

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico da Malária emitido pelo Ministério da Saúde (2015), aproximadamente, 95% dos casos novos, de acordo com as ocorrências notificadas em 2012, concentram-se na região Norte do país.

Não se pode esquecer das medidas de prevenção primária da malária. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2016), tais mecanismos são recomendados em todos os eventos em áreas de risco.

Dessa forma, por sua abrangência universal, cabe essa revisão de literatura, no intuito de abordar – essencialmente – a terapêutica medicamentosa com artemisinina e quinina contra a malária complicada e não complicada, causada pelo protozoário *Plasmodium falciparum*, e bem como destacar medidas de prevenção primária.

2 OBJETIVO

O presente trabalho tem por objetivo abordar, por meio de revisão da literatura, o tratamento da malária complicada e não complicada, bem como sua prevenção.

Tal foco advém da constatação de elevadas taxas de incidência e de mortalidade na infecção por essa protozoose e a revisão de excelentes resultados na terapêutica com drogas combinadas (artemisinina e quinina), em que testes confirmam que as substâncias obtidas possuem melhor atividade antimalárica comparada aos compostos isolados, e, em segundo plano, dispositivos para prevenção da moléstia.

3 METODOLOGIA

Para a realização desse trabalho, foi efetuada uma revisão bibliográfica por meio da busca de artigos, diretrizes e boletins informativos, publicados no período de 2005 a 2018, que aprofundavam o tema do tratamento de malária por *Plasmodium falciparum* e sua prevenção. Para a pesquisa, foram empregadas as bases de dados do Google Acadêmico, SciELO, PubMed, MEDLINE e Web of Science, buscando-se as seguintes palavras-chave: “malária”, “quinina”, “artemisinina”, “*Plasmodium falciparum*”, “malária grave”, “tratamento da malária grave”, “prevenção de malária”, “infectologia”, “artemisia” e “artesunato”. Estas, associadas a suas correspondentes em inglês, permitiram identificar as referências. Além das publicações *online*, utilizou-se a literatura impressa a seguir: Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais, REY, L., 4ª Ed. (2008) e Parasitologia humana, NEVES, D. P., 13ª Ed. (2016).

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 DEFINIÇÃO

A malária, também chamada de maleita, impaludismo, paludismo e febre terçã ou quartã, é a protozoose de maior impacto social no mundo. Essa parasitose é uma

doença infecciosa febril aguda, cujos agentes etiológicos são protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos pela picada da fêmea do mosquito anofelino, gênero *Anopheles* (GOMES, 2011; BRASIL, 2015).

A malária foi citada na era pré-cristã por Hipócrates, que descreveu as suas características de ocorrência sazonal e de febre intermitente (NEVES, 2016).

Sabe-se que apenas quatro espécies parasitam o homem: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. A transmissão natural da malária ao homem, que pode ser por via vetorial, que é a clássica, transfusional, transplacentária e acidental, ocorre quando fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* inoculam as formas infectantes durante a hematofagia. As fontes de infecção humana para os mosquitos são pessoas doentes que apresentam formas sexuadas do parasito, as quais provocam ruptura de hemácias e alterações na maioria dos órgãos (MIOTO, 2012).

4.2 EPIDEMIOLOGIA

Fatores socioeconômicos, culturais e ecológicos são os principais contribuintes para a incidência da malária em muitos países.

A doença tem prevalência em regiões que apresentam condições positivas ao desenvolvimento do vetor, como zonas tropicais, subtropicais e zonas temperadas. Essa doença é comum em países onde a temperatura varia entre 20°C e 35°C e possui a taxa de umidade relativa do ar elevada. No Brasil, é comum na região amazônica.

Crianças, adultos jovens envolvidos em atividades econômicas, gestantes e populações que se deslocam para áreas endêmicas, fazem parte dos principais afetados.

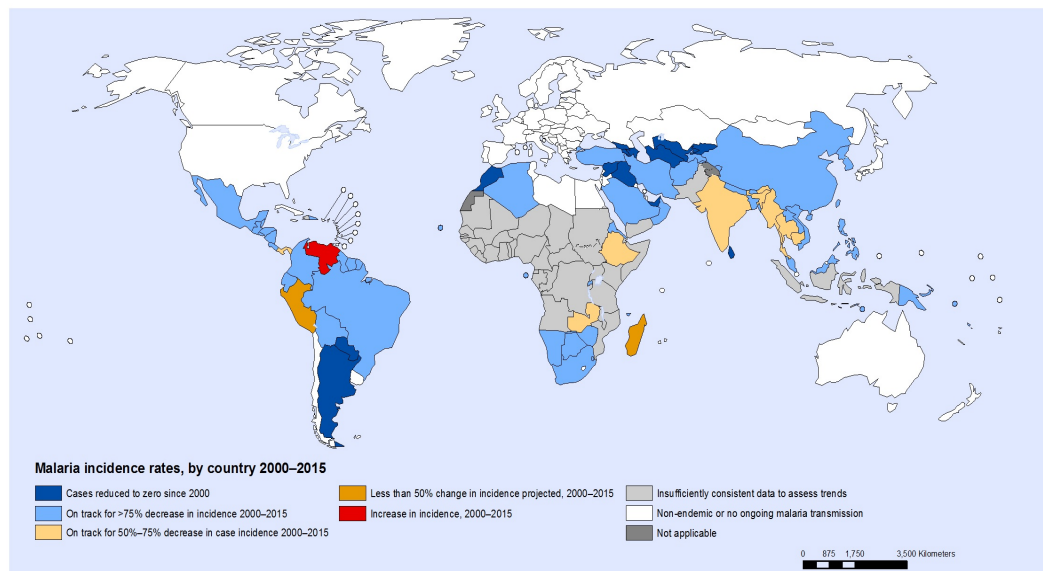
Existem algumas categorias estabelecidas pela classificação epidemiológica dos casos da malária: primeiro, o caso autóctone, referido quando a transmissão ocorre no local, sem que o indivíduo tenha realizado deslocamento para outras regiões; nesse caso, supõe-se que existem casos anteriores e continuidade da transmissão. Segundo, o caso importado, referido quando a transmissão ocorre em local diferente do local de origem do indivíduo, em deslocamento para área endêmi -

ca. Terceiro, o caso induzido, referido quando a transmissão é local, porém sem continuidade. Quarto, o caso acidental, referido quando ocorre a transmissão sem a participação do vetor, por transfusão sanguínea, seringas contaminadas ou por via congênita no momento do parto. E, por fim, a recaída, que é quando ocorre o reaparecimento da parasitemia sanguínea, sem novos deslocamentos para áreas com possibilidade de transmissão (REY, 2008).

A endemicidade de uma região é definida com base no índice esplênico que é determinado pela proporção de crianças entre dois e dez anos com baço palpável. Existem quatro classificações quanto ao índice: hipoendêmica (índice esplênico inferior a 10%), mesoendêmica (índice esplênico entre 11 a 50%), hiperendêmica (índice esplênico entre 51 a 75%) e holoendêmica (índice esplênico superior a 75%) (NEVES, 2016).

Existe uma outra forma de avaliar a epidemia da malária. Relata-se como estável, se o nível de transmissão é alto e não muda com o passar dos anos, embora, flutuações sazonais possam ocorrer. Nesse caso, é comum adquirir imunidade coletiva e não é frequente o aparecimento da epidemia. Por outro lado, nas áreas de malária instável, é comum uma variação, podendo assim causar epidemias, pois a população exposta é vulnerável ao parasito (NEVES, 2016).

Mapa 1 – Incidência de malária por país



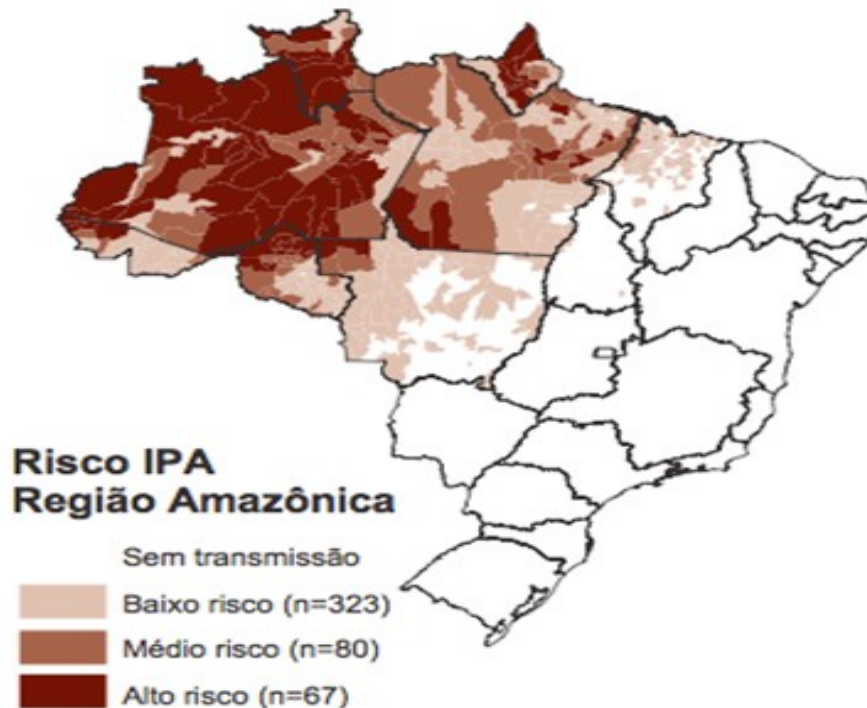
Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2015.

O Mapa 1 retrata a distribuição espacial no mundo, onde se observa que é mais frequente nos países tropicais. O aumento da incidência está relacionado à miséria, à pobreza e à precariedade dos serviços de saúde, e também à globalização da economia mundial, que determina uma circulação maior de mercadoria e pessoas entre os países e as regiões.

O quadro epidemiológico da malária no Brasil é significativo. Mais de 95% dos casos de malária foram transmitidos nos estados amazônicos. A malária pelo *P. falciparum* é responsável pela forma grave e letal da doença, e o *Plasmodium vivax* é a espécie causadora de quase 90% dos casos (NEVES, 2016).

A seguir, o Mapa 2 apresenta o Brasil dividido em duas grandes áreas: a colorida, congrega os estados da Amazônia Legal classificada como região endêmica para malária; a área em branco, representa as Unidades Federadas que constituem a região extra-amazônica, onde a ocorrência da doença é não endêmica.

Mapa 2 – Níveis de incidência anual em áreas de risco de malária no Brasil

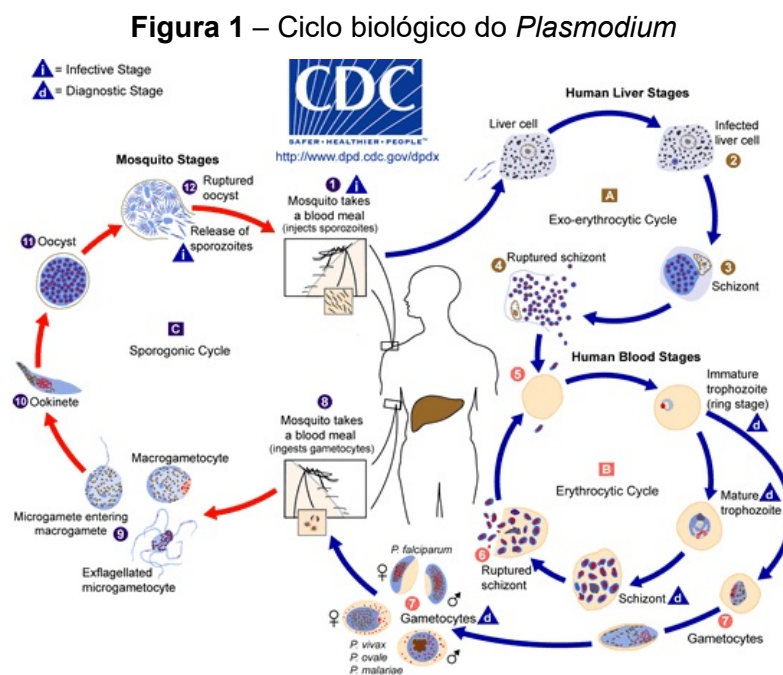


Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2008.

4.3 CICLO BIOLÓGICO DA MALÁRIA

A Figura 1, a seguir, esquematiza como o homem é infectado através da picada do mosquito *Anopheles*, o qual inocula esporozoítos. Os esporozoítos migram até os hepatócitos onde se multiplicam através de esquizogônia e formam esquizontes, os quais, após 10 dias, aproximadamente, rompem-se lançando milhares de merozoítos na circulação que penetrarão as hemácias. Após invadir os eritrócitos, transformam-se em trofozoítos maduros. Depois de algumas gerações de merozoítos sanguíneos, ocorre a diferenciação em estágios sexuais, os gametócitos (NEVES, 2016).

No vetor, apenas os gametócitos evoluem no inseto dando origem ao ciclo sexuado. O gametócito feminino transforma-se em macrogameta, já o masculino dá origem a oito microgametas. Cada microgameta fecundará um macrogameta, formando-se o zigoto. Este é móvel e atinge a parede do intestino médio se encistando na camada epitelial passando a ser chamado oocisto. Logo após a ruptura da parede do oocisto, os esporozoítos formados são liberados e atingirão as células das glândulas salivares do mosquito. (NEVES, 2016).



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 2013.

4.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A malária manifesta-se por episódios de calafrios seguidos de febre alta que duram de três a quatro horas, acompanhados de mal-estar, náuseas, cefaleias e dores articulares. Depois de um ou dois dias, o quadro volta a se repetir por semanas até que o paciente, não tratado, cure espontaneamente ou chegue a óbito, devido a complicações renais, pulmonares e coma cerebral. A espécie mais virulenta de malária é o *P. falciparum*, responsável por formas graves da doença, podendo levar o hospedeiro a óbito. São três as principais formas de apresentação: malária cerebral em crianças, anemia grave em crianças e adultos jovens, e malária da gestante. A gravidade e as manifestações clínicas da malária dependem da espécie infectante, do grau de parasitemia, dos efeitos metabólicos do parasita e das citocinas liberadas (MIOTO, 2012).

Em indivíduos que são expostos à malária de forma contínua, as infecções podem ser assintomáticas. Geralmente, pacientes infectados pelo *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale* têm febre a cada 48 horas (febre terçã), já os que são infectados pelo *P. malariae* têm febre a cada 72 horas (febre quartã).

4.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico confirmatório da malária é feito por meio de um exame microscópico de sangue que necessita de material, reagentes adequados e técnicos bem treinados para sua realização.

O exame microscópico do sangue pode ser feito em esfregaço delgado (distendido) ou espesso (gota espessa). A gota espessa é corada pela técnica de *Walker* (Azul de Metileno e *Giemsa*) e o esfregaço delgado é corado pelo *Giemsa*. Além do baixo custo, ambas permitem identificar, com facilidade e precisão, a espécie do *Plasmodium*. Esses métodos também possibilitam quantificar a intensidade do parasitismo, mediante a determinação da parasitemia por volume de sangue.

Apesar do exame da gota espessa apresentar grande vantagem para o diagnóstico, muitos fatores podem interferir nos resultados obtidos, entre eles: a habilidade técnica no preparo da lâmina, seu manuseio e coloração; qualidade ótica e iluminação do microscópio; competência e cuidado por parte do microscopista; grau de parasitemia (WHO, 2015).

4.6 TERAPIA ANTIMALÁRICA

O risco de morte por malária grave é maior nas primeiras 24 horas após a apresentação clínica.

A terapia intravenosa deve ser iniciada prontamente, com monitoramento rigoroso da densidade do parasita. Existem duas classes principais de fármacos disponíveis para o tratamento parenteral da malária grave: os derivados de artemisinina (artesanato e *artemether*) e os alcaloides de cinchona (quinina e quinidina).

Pacientes que receberam terapia parenteral por pelo menos 24 horas e podem tolerar medicação oral podem fazer a transição para um regime oral para a conclusão da terapia (WHO, 2015).

O tratamento pré-encaminhamento em áreas onde os pacientes com malária grave não podem iniciar a terapia intravenosa imediatamente e onde os derivados de artemisinina estão prontamente disponíveis, deve ser realizado com dose pré-preferência de terapia intramuscular ou retal e triados para um centro de tratamento agudo.

Se o encaminhamento não for possível, o tratamento intramuscular ou retal deve ser continuado até que o paciente possa tolerar a medicação oral, quando então o curso da terapia pode ser completado oralmente.

O artesunato parenteral, derivado da artemisinina, é o preferido para o tratamento de adultos e crianças com malária grave (incluindo bebês, mulheres grávidas em todos os trimestres e mulheres lactantes). Se o artesunato parenteral não estiver disponível, o *artemether* intramuscular, derivado da artemisinina, deve

ser administrado. Se o *artemether* não estiver disponível, pode-se administrar quinina intravenosa.

A terapia parenteral deve ser administrada por pelo menos 24 horas e até que a medicação oral possa ser tolerada. (WHO, 2015).

4.6.1 QUININA

A quinina, como um componente da casca da árvore da quina (quina-quina), era usada para tratar a malária já em 1600, quando era chamada de “casca do cardeal” ou “casca sagrada”. Estes nomes derivam do seu uso, em 1630, por missionários jesuítas na América do Sul.

Em 1820, a quinina foi extraída da casca, isolada e purificada por Pierre Joseph Pelletier e Joseph Caventou. Desde então, substituiu a casca como tratamento padrão para a malária.

A quinina e outros alcaloides da quina, incluindo quinidina, cinchonina e cinchonina, são todos efetivos contra a malária. A eficácia desses quatro alcaloides foi avaliada em um dos primeiros ensaios clínicos, realizado de 1866 a 1868, em 3600 pacientes usando sulfatos preparados dos alcaloides. Com o desfecho principal de “cessação dos paroxismos febris”, todas as quatro substâncias foram associadas a taxas de cura maiores que 98% (ACHAN, 2011).

A quinina continuou a ser a base do tratamento da malária até a década de 1920, quando antimaláricos sintéticos mais efetivos tornaram-se disponíveis. O antimalárico de mais importância dentre os disponíveis foi a cloroquina, que foi amplamente utilizada, especialmente a partir da década de 1940.

A resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina foi observada em partes do Sudeste da Ásia e América do Sul no final da década de 1950, e foi disseminada em quase todas as áreas endêmicas nos anos 80. Com o aumento da resistência à cloroquina, o quinino voltou a desempenhar um papel fundamental, particularmente no tratamento da malária grave (ACHAN, 2011).

Em 2009, 31 países africanos recomendaram a quinina como tratamento de segunda linha para a malária sem complicações, 38 como tratamento de primeira

linha contra a malária severa e 32 para o tratamento da malária no primeiro trimestre da gravidez. Na maior parte da África, a quinina ainda é usada em monoterapia, contrariando as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS). A razão para essa prática pode ser o alto custo das medicações combinadas à base de artemisinina (WHO, 2015).

A quinina tem ação esquizotocida rápida contra parasitas intra-eritrocitários da malária. É também gametocitocida para *Plasmodium vivax* e *Plasmodium malariae*. Também tem propriedades analgésicas, mas não antipiréticas. Seu mecanismo de ação antimalárico é desconhecido.

Sabe-se, ainda, que é rapidamente absorvida tanto por via oral como parenteral, atingindo picos de concentração em 1 a 3 horas. Atravessa facilmente a barreira placentária e também é encontrada no líquido cefalorraquidiano. A meia-vida da quinina varia entre 11 e 18 horas (ACHAN, 2011).

Apresenta índice terapêutico baixo e os efeitos adversos são substanciais. Os efeitos colaterais comumente observados em concentrações terapêuticas são: zumbido, leve comprometimento da audição, dor de cabeça e náusea. O comprometimento da audição é geralmente dependente da concentração e reversível. Manifestações mais graves incluem vertigem, vômito, dor abdominal, diarreia, perda auditiva acentuada e sintomas visuais, incluindo perda de visão. A hipotensão pode ocorrer se a droga é administrada muito rapidamente, e trombose venosa pode ocorrer após injeções intravenosas. A hipoglicemia é outro efeito colateral comum da terapia com quinina e é um problema particular em mulheres grávidas. Os efeitos colaterais menos frequentes, porém mais graves, da terapia com quinina incluem erupções cutâneas, asma, trombocitopenia, lesão hepática e psicose (ACHAN, 2011).

O tratamento da malária grave requer fármacos antimaláricos intravenosos, seguros e efetivos. Ao longo dos anos, a quinina tem sido o pilar no tratamento da malária grave e continua a ser a droga de primeira linha na maioria dos países africanos. Uma revisão sistemática mostrou que uma dose de ataque de quinina reduziu a febre e os tempos de eliminação do parasita, mas não havia dados suficientes para demonstrar seu impacto no risco de morte (WHO, 2015).

Mais recentemente, o artesunato intravenoso, derivado semissintético da artemisinina, é o tratamento recomendado de escolha para a malária por *P. falciparum* grave em adultos. Esta recomendação foi feita com base nos resultados dramáticos do estudo SEAQUAMAT realizado no sudeste da Ásia, que mostrou uma redução de 35% na taxa de casos fatais em adultos com malária grave, tratados com artesunato intravenoso em comparação com a quinina intravenosa. Revisões sistemáticas subsequentes também forneceram evidências adicionais para essa recomendação. O estudo AQUAMAT fornece evidências conclusivas da superioridade do artesunato intravenoso sobre a quinina em crianças menores de 15 anos, com uma redução relativa de 23% na mortalidade associada ao uso de artesunato (DONDORP, 2005; JONES, 2007; DONDORP, 2010).

Outro aspecto importante do tratamento de casos graves de malária é o tratamento pré-referência, que é o tratamento dado a um paciente com malária grave antes de ser encaminhado para um centro de saúde. Isso é crítico, pois a maioria das mortes por malária, especialmente na África, ocorre fora dos hospitais, seja nas comunidades ou em níveis mais baixos de atendimento. Estudos avaliando o papel do artesunato retal e *artemether* como tratamento pré-referência descobriram que essas opções são altamente efetivas (GOMES, 2009).

Após a administração bem-sucedida de tratamento parenteral para malária grave, recomenda-se continuar com um medicamento oral contra a malária, uma vez que o paciente seja capaz de tolerar a terapia oral. A escolha da terapia de continuação oral após tratamento parenteral inicial de malária grave também pode ter um impacto nos resultados clínicos, particularmente na depuração do parasita, na depuração da febre e, potencialmente, no risco de parasitemia recorrente.

4.6.2 ARTEMISININA

A *Artemisia annua* L. (*Asteraceae*) é uma espécie aromática anual, com hábito de crescimento determinado e altura variando de 2 a 3 metros. As folhas de *A. annua* são importante fonte de artemisinina, uma lactona sesquiterpênica efetiva contra cepas resistentes de *Plasmodium falciparum*. A China e o Vietnã produzem

cerca de 70% da oferta global de artemisinina, porém, com a crescente demanda pela substância a oferta está aquém da procura (BOLINA, 2014).

Os derivados da artemisinina eliminam a parasitemia mais rapidamente do que a quinina e estão associados a menores taxas de mortalidade em adultos e crianças (DONDORP, 2005; DONDORP 2010; SINCLAIR, 2012).

As artemisininas são ativas contra uma gama mais ampla de parasitas em estágios do ciclo de vida do que a quinina, e são ativas contra gametócitos. O artesunato é a ação mais rápida dos compostos de artemisinina devido à sua solubilidade em água (ROSENTHAL, 2008; WHO, 2015).

O artesunato é a terapia preferida para o tratamento da malária por *P. falciparum* grave em adultos e crianças (em áreas onde o artesunato intravenoso de qualidade confiável está prontamente disponível). Isso foi ilustrado em uma meta-análise incluindo oito ensaios randomizados envolvendo mais de 1600 adultos e 5700 crianças; o tratamento com artesunato reduziu significativamente o risco de morte em adultos (razão de risco [RR] 0,61, IC 95% 0,50 a 0,75) e crianças (RR 0,76, IC 95% 0,65 a 0,90) (SINCLAIR, 2012; WHO, 2015).

A dose de artesunato não precisa ser ajustada para insuficiência hepática ou renal nem para terapêutica concomitante ou anterior com outros medicamentos (incluindo mefloquina, quinina ou quinidina). Os efeitos adversos mais comuns incluem náusea, vômito, anorexia e tontura, embora possam ser devidos à malária, e não à toxicidade do medicamento. Os pacientes tratados com artesunato intravenoso devem ser monitorados quanto à anemia hemolítica retardada, com repetição do teste de hemoglobina aos 7 e 14 dias após o tratamento (ROSENTHAL, 2008; KREMSNER, 2012; WHO, 2015).

É interessante frisar que o artesunato pode matar parasitas da malária sem destruir as hemácias, o que torna as células mais deformáveis do que outras células, aumentando assim o número aparente de hemácias sobreviventes após parasitemia em relação ao número de hemácias em pacientes tratados com outros agentes antimaláricos. No entanto, essas hemácias têm uma vida útil mais curta do que as hemácias não parasitadas, o que pode ser responsável por anemia tardia após o tratamento com artesunato (KANO, 2010; WHO, 2015).

Conforme o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (2013), a anemia ocorreu 8 a 32 dias após a conclusão da terapia com artesunato; o nadir médio da hemoglobina foi de 6,2 g / dL e a transfusão foi necessária em alguns casos. A anemia melhorou dentro de quatro a oito semanas após a conclusão da terapia com artesunato. O mecanismo de anemia de início retardado após administração de artesunato não é compreendido.

Não existem evidências convincentes de efeitos neurotóxicos em humanos devido a artemisininas orais ou intravenosas, embora a neurotoxicidade tenha sido descrita em animais e atribuída a artemisininas lipossolúveis com mais frequência do que a artesunato.

Estão em curso estudos para avaliar se o regime de cinco doses de artesunato intravenoso pode ser simplificado. Um estudo que incluiu 171 crianças com malária grave no Gabão e no Malawi demonstrou que um regime de três doses de artesunato não era inferior ao regime padrão de cinco doses; a mesma dose total (12 mg / kg) foi administrada em três doses (4 mg / kg a 0, 24 e 48 horas). O número de pacientes com mais de 99% de depuração do parasita em 24 horas no grupo de cinco doses e três doses foi de 85% e 78%, respectivamente. Não houve diferenças significativas na segurança ou tolerabilidade. Em pacientes muito doentes, a terapia intravenosa por mais de três dias pode ser justificada; mais estudos estão em andamento. Após a administração do artesunato intravenoso, o tratamento antimalárico oral pode ser feito se o paciente for capaz de tolerar a terapia oral. O artesunato também pode ser administrado por via intramuscular, oral ou supositório (KREMSNER, 2012; GOMES, 2009).

A emergência da resistência à artemisinina é uma preocupação importante, e a combinação de artemisininas com outros agentes ativos pode proteger contra o desenvolvimento de resistência a drogas individuais. Na pendência de dados adicionais, o uso de monoterapia com artesunato intravenoso permanece apropriado para o tratamento da malária grave. Depois que o paciente não está mais gravemente doente, a terapia combinada oral é tipicamente usada para completar o curso do tratamento (NOEDL, 2008).

4.7 PREVENÇÃO

Não menos importante, são as medidas de prevenção primária da malária, as quais, segundo à Organização Mundial da Saúde (2016), necessitam ser pensadas em todos os eventos em áreas de risco.

No Brasil, conforme o Boletim da Sociedade Brasileira de Infectologia (2018), a malária provocada pelo *Plasmodium falciparum* não está presente na rotina dos médicos, já que a espécie predominante no país é a *P. vivax*.

Em oposição, países da África Subsaariana, nos quais a espécie *P. falciparum* é a mais prevalente, vem apresentando lacunas críticas na cobertura de prevenção da malária (WHO, 2016).

Dessa forma, tanto no Brasil quanto, especialmente, na África Subsaariana, as medidas profiláticas devem ser encorajadas e praticadas. Quando se fala em profilaxia de malária, o foco deve ser o viajante e o indivíduo exposto em zona endêmica.

Quanto ao viajante, a literatura recomenda o uso de quimioprofilaxia. No mundo, há três medicamentos que podem ser usados na quimioprofilaxia da malária, mas somente um deles está disponível no Brasil: a doxiciclina, que, para melhor eficácia, deve ser usada desde um dia antes da viagem até quatro semanas após retornar. No caso dos Estados Unidos, da Europa e de alguns países da África, a opção é a combinação de atovaquone/proguanil, que tem a vantagem da utilização por um período mais curto: de um dia antes da viagem até sete dias após retornar.

Em relação ao indivíduo exposto em zona endêmica, é plausível destacar que a quimioprofilaxia é apenas uma etapa da prevenção e todos os cuidados para evitar a picada do mosquito devem ser mantidos. Nesse contexto, o repelente deve ser prescrito considerando as substâncias efetivas – icaridina e DEET (dietiltoluamida) e na concentração adequada, conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Infectologia (2018). Além dessa medida, somado ao diagnóstico e ao tratamento, a Organização Mundial da Saúde (2017b) orienta a adoção de um pacote de abordagens de prevenção comprovadas, incluindo mosquiteiros tratados com inseticida, pulverização de paredes internas com inseticidas e medicamentos

preventivos para os grupos mais vulneráveis: mulheres grávidas, menores de cinco anos e lactentes.

Apesar dessas medidas serem veiculadas por diversas instituições engajadas no estudo da malária, poucos países têm incorporado às suas políticas tais medidas preventivas. Os tratamentos profiláticos para recém-nascidos, por exemplo – que são seguros, efetivos e aceitos pela população e profissionais da saúde – estão sendo implementados em grande escala, atualmente, apenas em Serra Leoa (WHO, 2016).

5 DISCUSSÃO

Pela análise dos Mapas 1 e 2, pode-se observar que a distribuição global da endemia está dividida em regiões, porém cada uma com suas peculiaridades locais, com características epidemiológicas próprias e com distribuição descontínua e a incidência variando de lugar para lugar. Ademais, os dados epidemiológicos indicam que, atualmente, aproximadamente 40% da população mundial está exposta à malária, especialmente os indivíduos que habitam em países tropicais ou subtropicais.

É importante enfatizar que tratamento da malária mudou substancialmente nos últimos anos. O artesunato, derivado semissintético da artemisinina, provou ser superior à quinina na maioria das situações em que a malária complicada (grave) é tratada. Na malária não complicada, os regimes conhecidos como terapia combinada à base de artemisinina demonstram maior eficácia no tratamento da doença, reduzindo a transmissão em áreas endêmicas e produzindo níveis mais baixos de reinfecção. Por essa razão, os derivados da artemisinina são atualmente recomendados como medicação de primeira linha para o tratamento da malária por *P. falciparum*, seja complicada ou não complicada, tanto em países endêmicos como em não endêmicos (HATZ, 2008).

O uso de derivados de artemisinina vem se disseminando, conforme inúmeros artigos já publicados, mostrando os resultados superiores dessas drogas em comparação com outros tratamentos. De fato, seu uso tem sido recomendado como

droga de primeira linha nas principais diretrizes nacionais e internacionais. A quinina é agora relegada a um tratamento de segunda linha para os casos em que existam contraindicações ou devido à indisponibilidade da droga, do mesmo modo, no tratamento complicado da malária administrado no primeiro trimestre da gravidez, devido à possibilidade de teratogenicidade (WHO, 2010).

A Organização Mundial da Saúde (2015) recomenda que a malária grave seja tratada com artesunato injetável por pelo menos 24 horas e seguida por um ciclo completo de 3 dias de terapia combinada à base de artemisinina (ACT), uma vez que o paciente possa tolerar medicamentos orais. É essencial que os medicamentos injetáveis à base de artemisinina não sejam utilizados como monoterapia, com a intenção de prevenir o desenvolvimento de resistência aos derivados de artemisinina, bem como garantir a cura completa.

Relatórios situacionais da OMS revelam que, nos últimos anos, o acesso aos ACT expandiu-se substancialmente. Até o final de 2016, os ACT foram adotados como política de tratamento de primeira linha em cerca de 80 países. O número de tratamentos com ACT distribuídos pelo setor público aumentou de 192 milhões em 2013 para 198 milhões em 2016. A maioria (99%) ocorreu no continente africano (WHO, 2017).

Dessa forma, é válido ressaltar a consistência técnica da utilização da terapia combinada à base de artemisinina. O estudo multicêntrico observacional prospectivo MALTHER comparou os vários regimes de tratamento para a malária por *P. falciparum* importada na Europa. Houve um total de 18 regimes diferentes, embora os mais utilizados foram atovaquone-proguanil, quinino e *artemether*-lumefantrina. Em comparação com outros regimes, a quinina foi associada à maior taxa de não conclusão, mais efeitos secundários e mais dias de hospitalização. Em contraste, a combinação *artemether*-mefloquina (combinação de derivado da artemisinina e análogo da quinina) estava ligada à depuração mais rápida do parasita, à cessação da febre, à redução na média de permanência hospitalar, e, na malária complicada, à redução da taxa de mortalidade global (BOUCHAUD, 2012; POUSIBET-PUERTO, 2016).

Não menos importante, são as medidas de prevenção primária da malária, as quais, segundo a Organização Mundial da Saúde (2016), necessitam ser pensadas em todos os eventos em áreas de risco.

Tanto a Sociedade Brasileira de Infectologia (2018) quanto a WHO (2017b) recomendam a franca adoção da prevenção primária contra a malária, por meio do uso da quimioprofilaxia para o viajante, bem como de outros cuidados para evitar a picada do mosquito, tais como: o uso do repelente a base de icaridina e DEET (dietiltoluamida) na concentração adequada, o uso de mosquiteiros tratados com inseticida e a pulverização de paredes internas com inseticidas.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A malária complicada é uma emergência médica, devendo ser diagnosticada e tratada prontamente, destacando-se a importância da terapia intravenosa de derivado da artemisinina, idealmente, em até 24 horas após o aparecimento dos sintomas, já que o prognóstico da infecção está intimamente relacionado com a tempestividade do tratamento e com as medidas de suporte necessárias para abordagem das complicações. Existem alguns estudos que demonstram um destacado êxito na terapia com a artemisinina em relação à quinina, tais como: o SEAQUAMAT, que evidenciou redução de cerca de um terço dos óbitos em adultos com malária complicada, tratados com artesunato intravenoso; e o AQUAMAT, que forneceu evidências conclusivas da superioridade do artesunato intravenoso sobre a quinina em crianças menores de 15 anos, com queda relativa de um quarto na mortalidade associada ao uso de artesunato (DONDORP, 2005; DONDORP, 2010).

Ademais, a diminuição da incidência de malária está intimamente relacionada com a prevenção primária, efetuada por meio de quimioprofilaxia, do uso de repelente, além de telas e paredes internas borrifadas com inseticidas.

Assim, ressalta-se que a prevenção adequada, o diagnóstico rápido e a terapêutica precoce podem contribuir francamente com a meta da estratégia global da OMS a qual prevê reduções mundiais de pelo menos 40% na incidência de casos de malária e taxas de mortalidade até o ano 2020 (WHO, 2016b).

REFERÊNCIAS

ACHAN J, TALISUNA AO, ERHART A. **Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria.** Malaria Journal. 2011;10:144. doi:10.1186/1475-2875-10-144.

BOLINA, C.O. **Dissimilaridade genética em variedades de Artemisia annua L. embasada em caracteres agronômicos, fisiológicos e fitoquímicos.** Rev. bras. plantas med., Botucatu , v. 16, n. 2, supl. 1, p. 356-363, 2014 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722014000500008&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 30 jul. 2018.

BOUCHAUD O, MÜHLBERGER N, PAROLA P, CALLERI G, MATTEELLI A, PEYERL-HOFFMANN G. **Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe: MALTHER, a prospective observational multicentre study.** Malar J. 2012;11:212.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Malária Boletim Epidemiológico**, Brasília-DF, v. 46, n. 43, 2015. ISSN 2358-9450.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Published reports of delayed hemolytic anemia after treatment with artesunate for severe malaria-worldwide, 2010-2012.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62:5.

REY, L. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

COSTA KMM, ALMEIDA WAF, MAGALHÃES IB, MONTOYA R, MOURA MS, LACERDA MVG. **Malária em Cruzeiro do Sul (Amazônia Ocidental brasileira): análise da série histórica de 1998 a 2008.** Rev Panam Salud Publica. 2010;28(5):353–60.

COX, F.E.G. (2010) **History of the Discovery of the Malaria Parasites and Their Vectors.** Parasites and Vectors, 3, 5. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-3-5>>. Acessado em: 18 jun. 2018.

DONDORP A, NOSTEN F, STEPNIEWSKA K. **Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial.** Lancet 2005; 366:717.

DONDORP AM, FANELLO CI, HENDRIKSEN IC. **Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial.** Lancet 2010; 376:1647.

FRANÇA T. C. C.; SANTOS, M. G. dos; JOSÉ, D. F. **Malária: aspectos históricos e quimioterapia.** São Paulo, SP: Quím. Nova, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v31n5/a60v31n5.pdf>>. Acessado em: 18 jun. 2018.

GOMES MF, FAIZ MA, GYAPONG JO. **Pre-referral rectal artesunate to prevent death and disability in severe malaria: a placebo-controlled trial.** Lancet 2009; 373:557.

GOMES, ANDRÉIA PATRÍCIA. **Malária grave por Plasmodium falciparum.** Rev. bras. ter. intensiva [online]. 2011, vol.23, n.3, pp.358-369. ISSN 0103-507X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015>>. Acessado em: 18 jun. 2018.

HATZ C, SOTO J, NOTHDURFT HD, ZOLLER T, WEITZEL T, LOUTAN L. **Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study.** Am J Trop Med Hyg. 2008;78:241–7.

KANO S. **Artemisinin-based combination therapies and their introduction in Japan.** J Infect Chemother 2010; 16:375.

KREMSNER PG, TAYLOR T, ISSIFOU S. **A simplified intravenous artesunate regimen for severe malaria.** J Infect Dis 2012; 205:312.

LACERDA-QUEIROZ, NORINNE; QUEIROZ SOBRINHO, ANTÔNIO AND TEIXEIRA, ANTÔNIO LÚCIO. **As representações da malária na obra de João Guimarães Rosa.** Hist. cienc. saúde-Manguinhos. 2012, vol.19, n.2, pp.475-490. ISSN 0104-5970. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702012000200007>>. Acessado em: 18 jun. 2018.

MIOTO LD, GALHARDI LCF, AMARANTE MK. **Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária.** Biosáude, Londrina, v. 14, n. 1, 2012.

NEVES, D. P. **Parasitologia humana.** 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

NOEDL H, SE Y, SCHAECHER K. **Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia.** N Engl J Med 2008; 359:2619.

POUSIBET-PUERTO, J. **“Impact of using artemisinin-based combination therapy (ACT) in the treatment of uncomplicated malaria from Plasmodium falciparum in a non-endemic zone”**, Malaria Journal, vol. 15, article 339, 2016.

ROSENTHAL PJ. **Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria.** N Engl J Med 2008; 358:1829.

SINCLAIR D, DONEGAN S, ISBA R, LALLOO DG. **Artesunate versus quinine for treating severe malaria.** Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD005967.

SBI. SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **Boletim SBI de abril de 2018.** São Paulo, SP. Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2018/05/Boletim_SBI_Abril_2018.pdf>. Acessado em 2 ago. 2018.

TWOMEY PS, SMITH BL, MCDERMOTT C. **Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe and Complicated Malaria in the United States: Clinical Use Under an Investigational New Drug Protocol.** Ann Intern Med 2015; 163:498.

WHO. World Health Organization. **Good procurement practices for artemisinin-based antimalarial medicines.** Geneva, (2010). Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/44248>>. Acessado em 17 jul. 2018.

WHO. World Health Organization. **Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed, WHO,** Geneva (2015). Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>>. Acessado em 29 jun. 2018.

WHO. World Health Organization. **World Malaria Report (2016).** Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/en/>>. Acessado em 29 maio 2018.

WHO. World Health Organization. **Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030** (2016b). Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/en/>>. Acessado em 2 ago. 2018.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin and ACT resistance. Geneva**, (2017). Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin-resistance-april2017/en/>>. Acessado em 29 jun. 2018.

WHO. World Health Organization. **World Malaria Report** (2017b). Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>. Acessado em 29 jun. 2018.