

Parasitoses Sistêmicas: Mecanismos de Ação e Resistência dos fármacos

Profa. Luciana B. Lopes – ICB-USP

Fármacos utilizados para o tratamento da
Leishmaniose

Fármacos utilizados para o tratamento da
Malária

Fármacos utilizados para o tratamento da
Doença de Chagas

Fármacos utilizados para o tratamento da Leishmaniose

- Causada por diferentes espécies do protozoário intramacrofágico *Leishmania*
 - Cutânea (limitada)
 - Muco-cutânea
 - Cutânea difusa
 - Visceral
- **Antimoniais**
- **Anfotericina B**
- **Miltefosina**
- **Paromomicina**

Eficácia clínica é bastante variável

- Diferença da sensibilidade intrínseca a cada espécie

Antimoniais

Antimoniais
Miltefosina
Anfotericina B
Paromomicina

- Tártaro hemético: ação anti-leishmania conhecida desde 1912
 - Relatos de eficácia na Índia e descrição de uso IV por Vianna e Machado no Brasil
 - Tóxico e de difícil administração

1936: introdução na terapêutica dos antimoniais pentavalentes - estibogluconato de sódio

THE HISTORY OF THE USE
OF INTRAVENOUS INJECTIONS OF TARTAR EMETIC
(*ANTIMONIUM TARTARATUM*) IN TROPICAL MEDICINE.

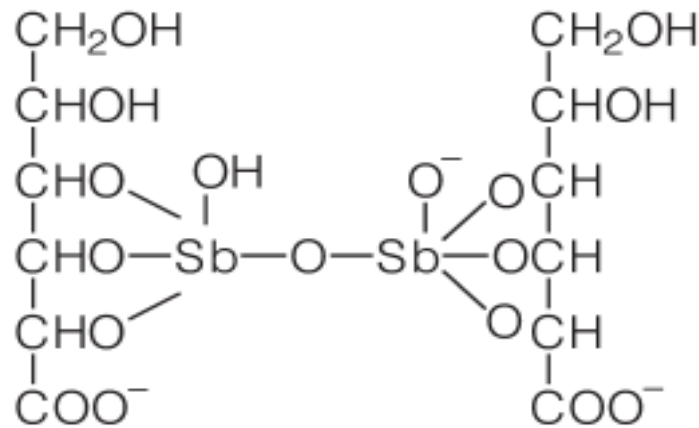
BY

GEORGE C. LOW, M.A., M.D., C.M.

*Assistant Physician and Lecturer, London School Tropical Medicine; Joint Secretary
Society of Tropical Medicine and Hygiene, etc.*

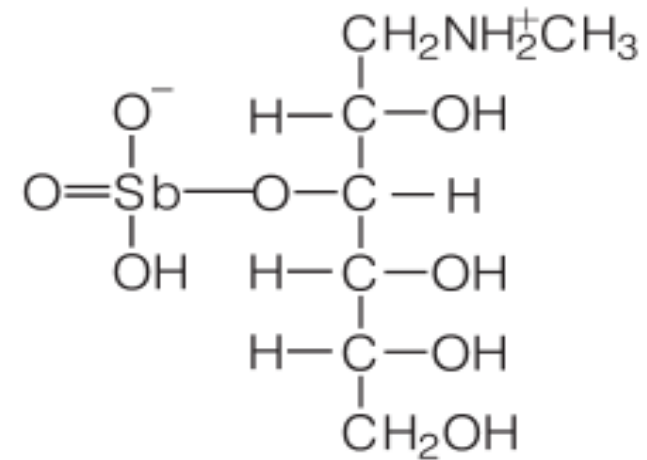
Antimonial Pentavalente

- Fármacos de primeira escolha:
 - antimonial pentavalente: estibogliconato de sódio e antimoniato de meglumina



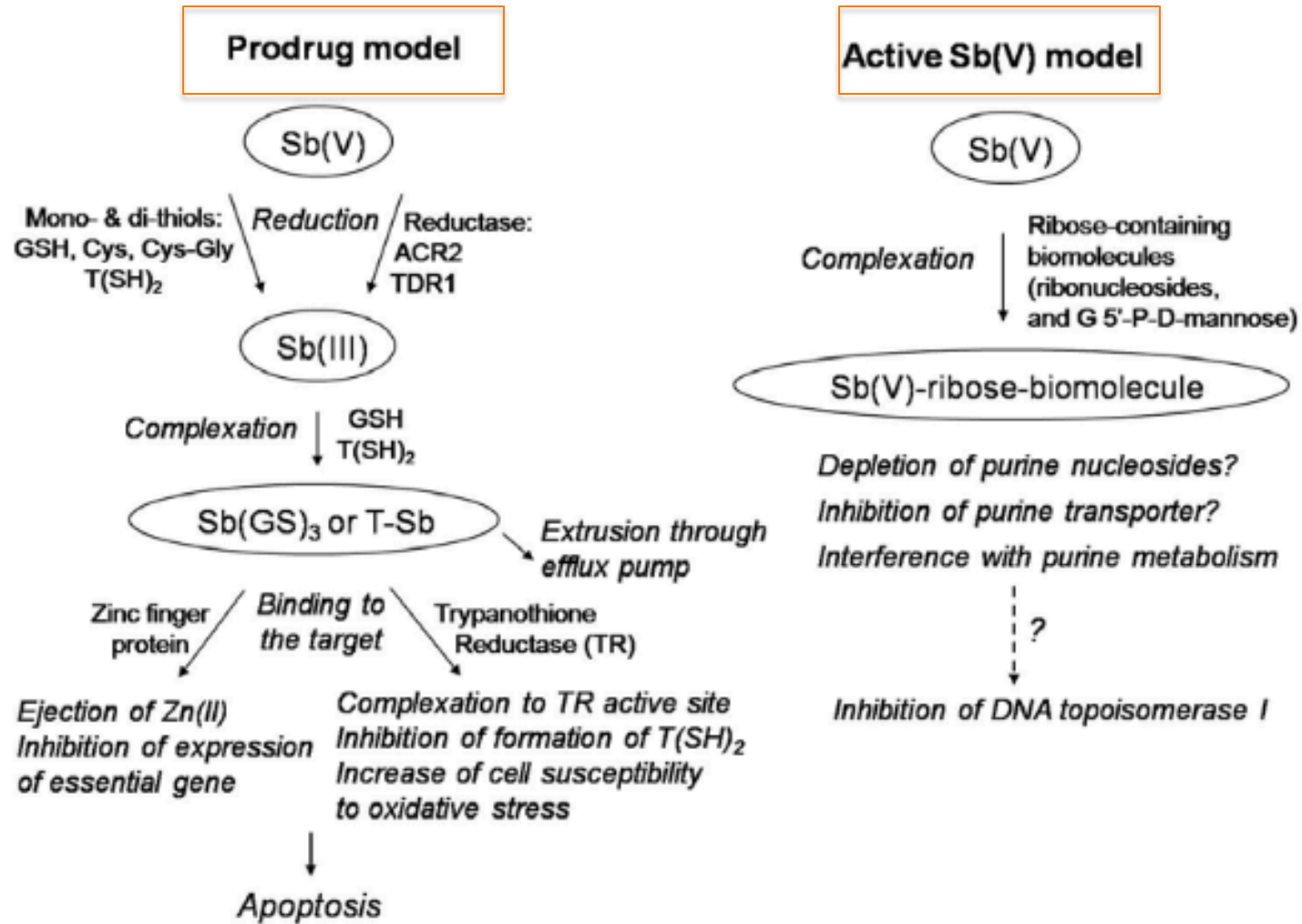
Estibogluconato de sódio

Na₃

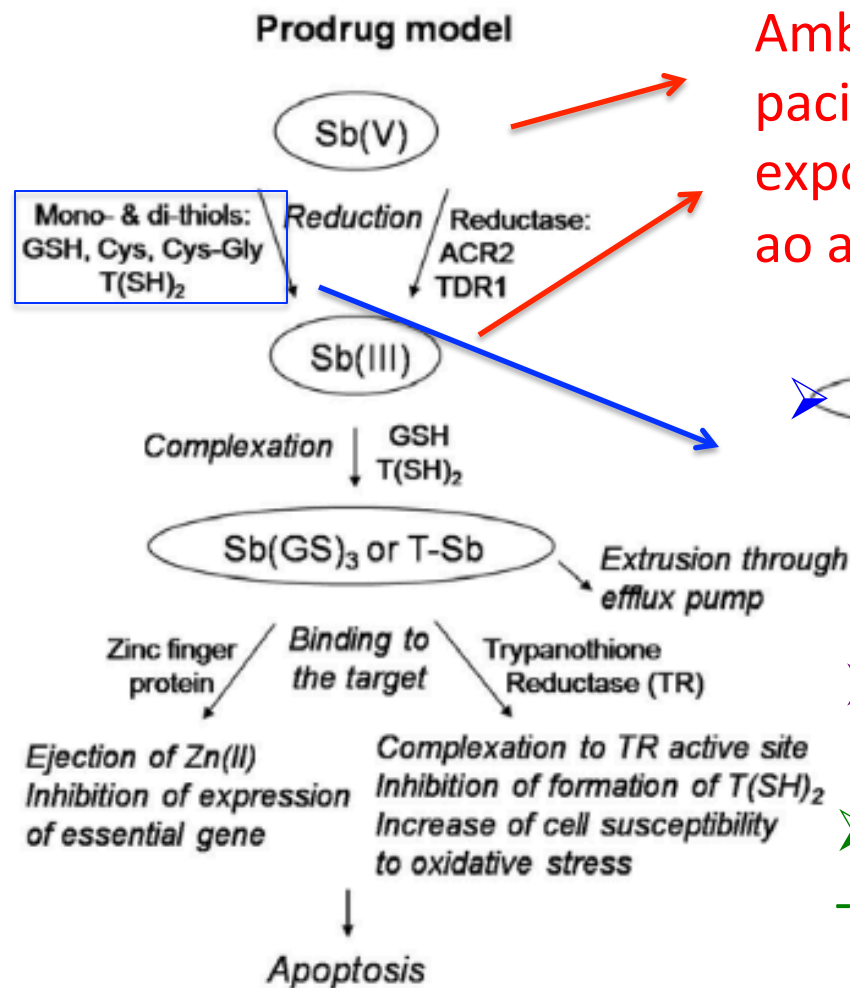


Antimoniato de meglumina

Mecanismo de ação



1. Modelo pró-fármaco



Ambas as formas foram identificadas *in vivo* paciente e a redução de Sb(V) a Sb(III) após exposição *in vitro* de linhagem de macrófagos humanos ao antimônio pentavalente.

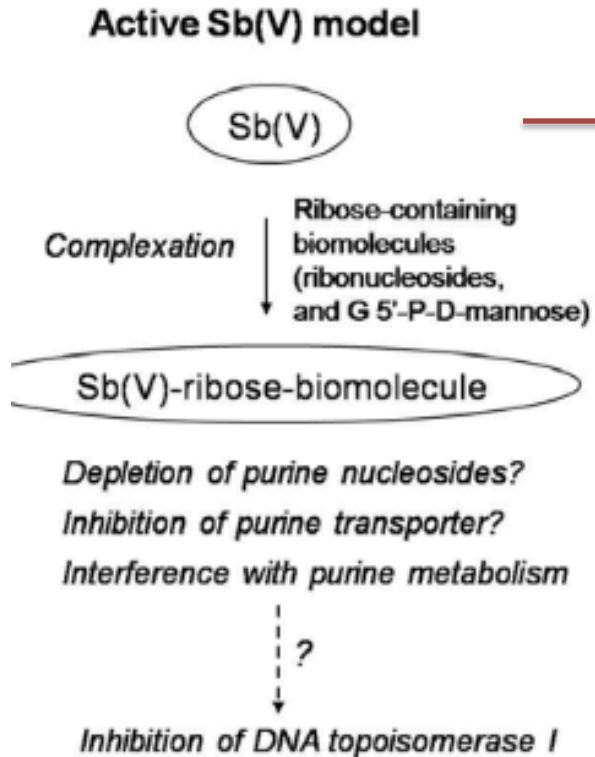
➤ Por quem? Conversão por moléculas que contém grupos sulfidril: cisteína e tripanotona

➤ Onde? Parasita e fagolisossoma do macrófago

➤ O que faz? Trivalente:

- interação com biomoléculas com sulfidril – danos a peptídeos e proteínas
- Estresse oxidativo (Interfere no sistema redox) e apoptose

2. Modelo SbV apresenta atividade



→ Inibição da DNA topoisimerase tipo I da *Leishmania donovani*

Frezard et al., Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. *Molecules* 14(7), 2009.

Mais eficaz contra as formas amastigotas

Interfere no sistema redox celular Tripanotiona-
tripanotiona redutase - Danos oxidativos

Inibe a DNA topoisomerase tipo I –
superenovelamento – Danos ao DNA

Farmacocinética

- Administração IM ou IV
 - IM: rapidamente absorvido (C_{max} até 2h)
- Eliminação em duas fases:
 - Primeira: $t_{1/2}$ (2h)
 - Segunda: $t_{1/2}$ (33h – 76h) – decorre do sequestro de Sb em macrófagos

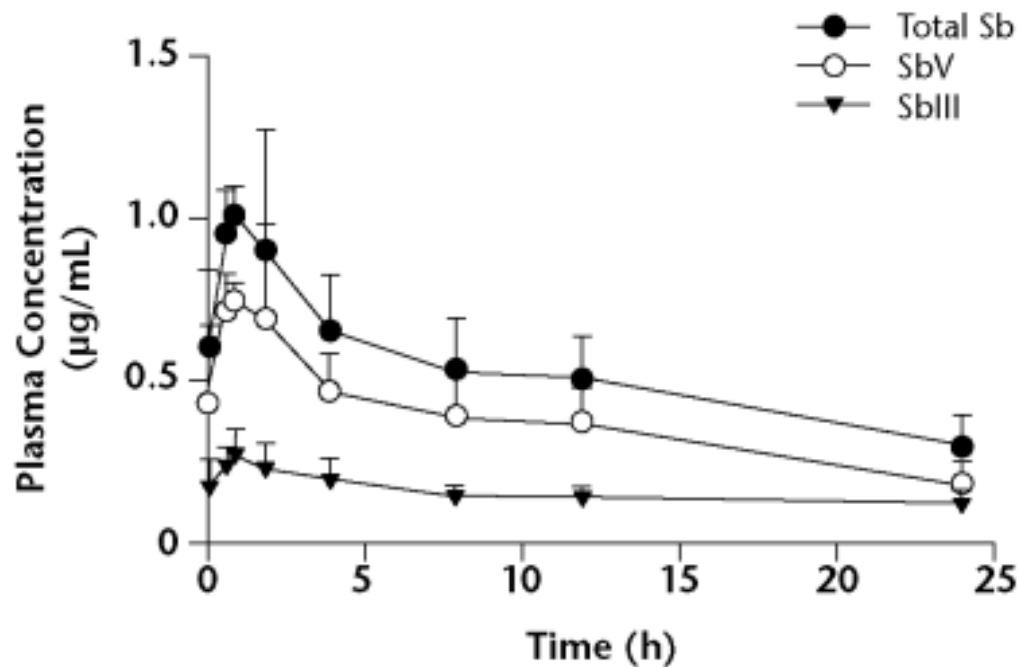


Figure. Mean concentration of total antimony (Sb) and its species (pentavalent Sb [SbV] and trivalent Sb [SbIII]) in healthy adult volunteers (N = 5) who received a single 5-mg/kg IM dose of Ulamina.

Vásquez, Curr Ther Res, 2006

	III	IV
Kel (h)	0.014	0.056
Vd (L/Kg)	29.3	8.55

$t_{1/2} \sim 50$ dias

Compatível com bioconversão celular e aprisionamento da forma III e liberação lenta

Efeitos adversos

Dor no local da
injeção

Pancreatite
medicamentosa

Hepatotoxicidade

Alterações
cardíacas

Nefrotoxicidade

Dores musculares

Fraqueza e mal-
estar

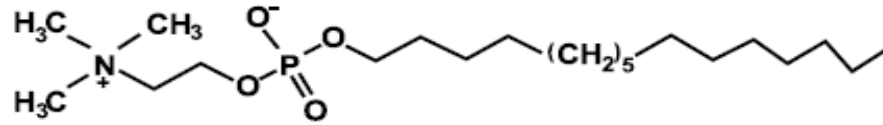
Dores de cabeça

Náusea e dor
abdominal

Indicações:

- Leishmaniose cutânea e visceral
- resistência
 - Necessidade de doses mais altas ou tratamento mais prolongado
 - Substituição por anfotericina e miltefosina

MILTEFOSINA



Antimoniais
Miltefosina
Anfotericina B
Paramomicina

Análogo da alquilfosfocolina

Eficaz contra formas promastigotas e amastigotas

Atividade anti-leishmania descoberta em 1980

Primeira terapia via oral anti-leishmania

Brasil: Leishmaniose visceral canina e leishmaniose cutânea



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial

NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS

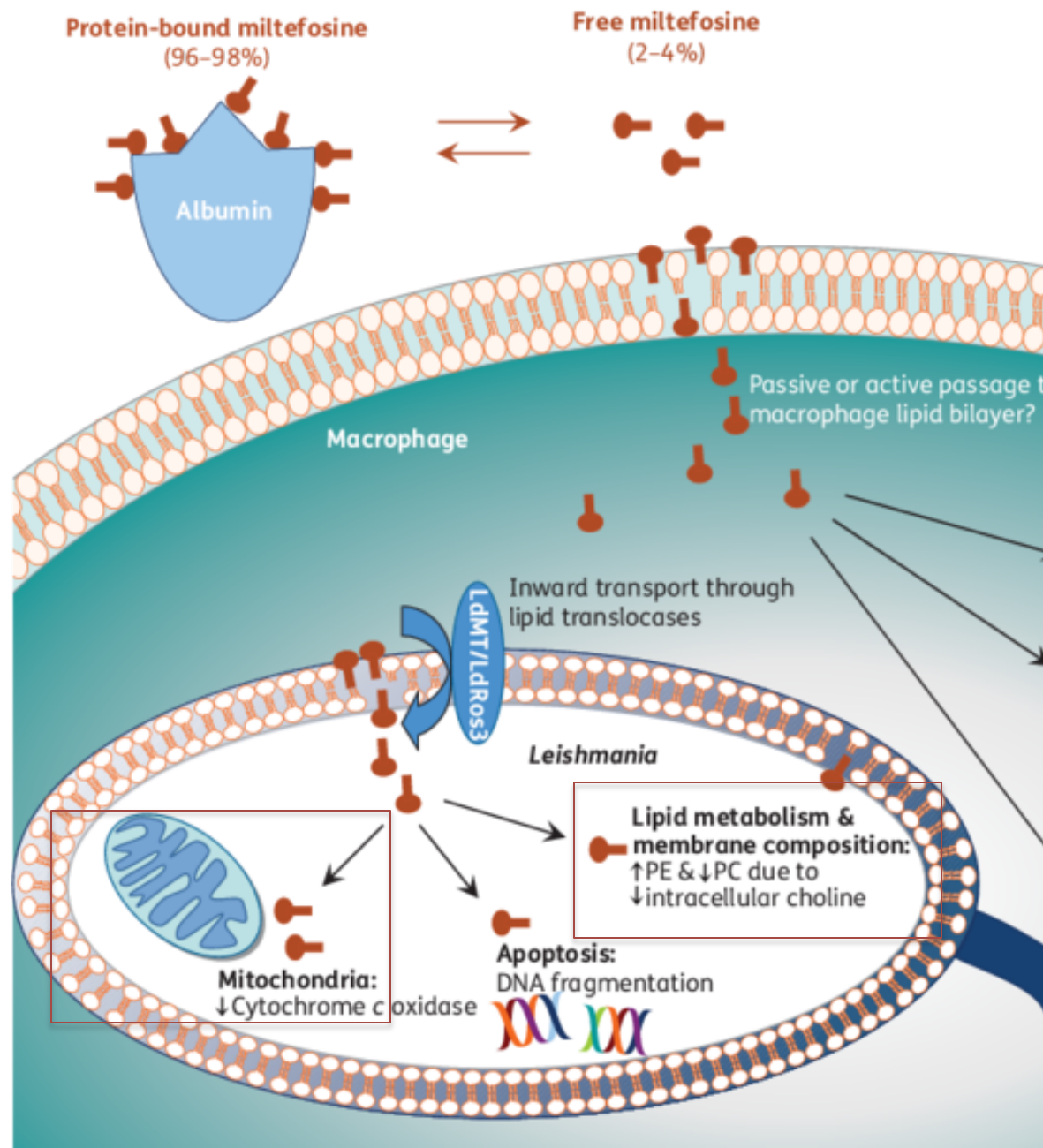
1. **ASSUNTO**

1.1. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde.

2. **CONTEXTO**

2.1. A Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018, tomou pública a decisão de incorporar a miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar, em primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2. A Portaria nº 3.047, de 28 de novembro de 2019, a qual estabeleceu a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename - 2020) por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Rename - 2018, incluiu a miltefosina ao Anexo II da Rename, atribuindo a competência do seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal, ao Ministério da Saúde por intermédio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica.



Altera a função redox mitocondrial - inibindo o transporte de elétrons

Desregula o metabolismo de lipídios, afetando a membrana celular

Miltefosina

Farmacocinética

- Bem absorvida via oral (até 80%)
- Ampla distribuição

Usos terapêuticos

- Brasil: leishmaniose cutânea
- *Resistência in vitro é desenvolvida rapidamente*
 - *Associação com anfotericina e antimoniais*

Efeitos adversos

- Vômito e diarreia (mais frequentes)
- Elevação transitória de enzimas hepáticas
- Não deve ser administrado IV – **atividade hemolítica**

TERATOGENICA

Paromomicina

Aminoglicosídeo

Não é absorvido via oral

Forma tópica – leishmaniose cutânea

Em combinação com antimonial pentavalente (IM) – leishmaniose visceral

- Diminuição do tempo de tratamento

OUTROS

- Pentamidina: inibição de RNA polimerase e síntese proteica, entre outros efeitos

2021

RECOMENDAÇÕES

Recomenda-se o uso de anfotericina B lipossomal para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos e adultos não imunocomprometidos.

Recomendação forte, qualidade da evidência baixa

Sugere-se a administração de antimoniais pentavalentes ou desoxicolato de anfotericina B para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos e adultos não imunocomprometidos.

Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa

Não se recomenda o uso de miltefosina para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos ou adultos.

Recomendação forte contra, qualidade da evidência muito baixa

Nota: esquemas de tratamento, vias de administração e indicações podem ser encontrados na seção "Implementação, Adaptação, Divulgação e Intervenções Farmacológicas" (Tabela 9).

RECOMENDAÇÕES

Leishmaniose cutânea em pacientes adultos

Recomenda-se a aplicação intralesional de antimoniais pentavalentes em pacientes com leishmaniose cutânea localizada causada por *L. braziliensis* e *L. amazonensis*.

Recomendação forte, qualidade da evidência baixa

Recomenda-se o uso de miltefosina em pacientes adultos com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. mexicana*, *L. guyanensis* e *L. braziliensis*.

Recomendação forte, qualidade da evidência baixa

Sugere-se a administração de isetionato de pentamidina em pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. guyanensis*.

Recomendação condicional, qualidade da evidência baixa

Sugere-se a aplicação de termoterapia em pacientes com leishmaniose cutânea localizada causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis* e *L. mexicana*.

Recomendação condicional, qualidade da evidência muito baixa

Sugere-se o uso de paromomicina em pacientes com leishmaniose cutânea causada por *L. panamensis*, *L. braziliensis* e *L. mexicana*.

Recomendação condicional, qualidade da evidência muito baixa

Sugere-se o uso de antimoniais pentavalentes em pacientes adultos com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. amazonensis*, *L. peruviana* e *L. mexicana*.

Recomendação condicional, qualidade da evidência moderada a baixa

Leishmaniose visceral

2016

Tratamento - No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o Antimonial Pentavalente e a Anfotericina B. O Ministério da Saúde recomenda o Antimoniato de N-metil Glucamina como fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV; no entanto, a escolha de cada um deles deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e co-morbidades.

A primeira escolha são os antimoniais pentavalentes (Antimoniato de N-metil-glucamina). O Antimoniato de N-metil glucamina apresenta-se comercialmente em frascos de 5ml, que contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondente a 405mg de Sb^{+5} . Portanto, uma ampola com 5ml tem 405mg de Sb^{+5} , e cada ml contém 81mg de Sb^{+5} . A dose recomendada para o tratamento da LV é de 20mg/Kg/dia de Sb^{+5} , durante 20 dias, podendo chegar a 30 dias e, no máximo, 40 dias, utilizando o limite máximo de 3 ampolas/dia. Fazer acompanhamento clínico e com exames complementares para a detecção de possíveis manifestações de intoxicação (hemograma, U/C, TGO/TGP e ECG), bem como dos efeitos colaterais com notificação dos mesmos. O Desoxicolato de Anfotericina B está indicado para gestantes e para os pacientes que apresentarem qualquer um dos fatores associados ao maior risco de óbito: idade <1 ano e >40 anos, infecção bacteriana, icterícia, fenômenos hemorrágicos, edema, sinais de toxemia, co-morbidades, diarreia e vômitos, recidiva ou reativação de LV, febre há mais de 60

Leishmaniose Cutânea e Mucosa

- **Forma cutânea - Antimoniato de N-metil-glucamina, apresentação:** 1ml = 81mg Sb⁺⁵, 10 a 20mg/Sb⁺⁵/kg/dia, recomendando 15mg/Sb⁺⁵/kg/dia, IV lento ou IM, por 20 dias consecutivos.

O antimoniato de N-metil glucamina apresenta-se, comercialmente, em frasco de 5ml, que contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondente a 405mg de Sb⁺⁵. Portanto, uma ampola com 5ml tem 405mg de Sb⁺⁵, e cada ml contém 81mg de Sb⁺⁵. Esse antimonial é indicado como primeira escolha para o tratamento de todas as formas de LTA, com exceção dos pacientes coinfectados com HIV e gestantes. Destaca-se, ainda, que as formas mucosas exigem maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas.

Recomenda-se não ultrapassar 3 ampolas/dia. Isotionato de Pentamidina, 4mg/kg/dia, IM profunda, a cada 2 dias, até completar, no máximo, 2g de dose total (aplicar após alimentação e fazer repouso em seguida). Destaca-se a necessidade de realizar exame de glicose semanalmente, sendo que, após 1g de aplicação, o paciente deve ser monitorado com rigorosidade.

Não havendo resposta satisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente, as drogas de segunda escolha são a anfotericina B e o isotionato de pentamidina. As lesões ulceradas podem sofrer contaminação secundária, razão pela qual devem ser prescritos cuidados locais, como limpeza com água e sabão e, se possível, compressas com permanganato de potássio (KMNO₄), com diluição de 1/5.000ml de água morna. Anfotericina B, 1mg/kg/dia, diariamente ou em dias alternados (máximo de 50mg/dia), até atingir a dose total de 1 a 1,5g.

- **Forma mucosa - Antimoniato de N-metil-glucamina, apresentação:** 1ml=81mg Sb⁺⁵, 20mg/Sb⁺⁵/kg/dia, por 30 dias consecutivos. Pentamidina, no mesmo esquema para a forma cutânea, até atingir dose total de 2g. Anfotericina B, conforme esquema para forma cutânea, até completar, se possível, 2,5 a 3g de dose total. Destaca-se a necessidade de acompanhamento clínico rigoroso do paciente, com exames complementares para detecção de possíveis manifestações de intoxicação (hemograma, ureia/creatinina, TGO/TGP e ECG), bem como notificação dos efeitos colaterais.

CDC

- **Liposomal amphotericin B:** 3 mg per kg daily, by IV infusion, on days 1–5, 14, and 21 (total dose of 21 mg/kg). The FDA-approved regimen for immunosuppressed patients consists of 4 mg per kg daily on days 1–5, 10, 17, 24, 31, and 38 (total dose of 40 mg/kg). Conventional amphotericin B deoxycholate is highly effective therapy for visceral leishmaniasis but generally is more toxic than liposomal amphotericin B. Immunocompetent patients typically receive 0.5 to 1.0 mg per kg—either daily or every other day—by IV infusion—for a total dose of approximately 15 to 20 mg per kg. Longer courses of therapy may be indicated for some patients.
- **Pentavalent antimonial (SbV)** therapy generally remains highly effective in most regions, with the notable exception of parts of South Asia. See above about CDC's IND protocol for sodium stibogluconate (Pentostam®). The standard dosage regimen for immunocompetent patients consists of 20 mg of SbV per kg daily, IV or IM, for 20 days for cutaneous or 28 days for visceral.
- **Miltefosine:** FDA approved miltefosine for treatment of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania donovani*, in adults and adolescents who are not pregnant or breastfeeding. Use of miltefosine for visceral leishmaniasis caused by other species (e.g., *L. infantum*) would constitute off-label use, as would treatment of children less than 12 years of age.

1. Quanto ao tratamento de leishmaniose, qual(is) das afirmativas abaixo está(ão) correta (s)?

- A. a anfotericina B convencional ou lipossomal pode ser empregada no tratamento de leishmaniose visceral resistente ao estibogluconato de sódio
- B. a resistência aos antimoniais pode decorrer da redução da expressão da enzima timidilato sintase
- C. a paromomicina é o fármaco de escolha para o tratamento de leishmaniose visceral resistente ao estibogluconato de sódio
- D. os antimoniais pentavalentes podem ser convertidos na forma trivalente para o efeito farmacológico
- E. a inibição da topoisomerase I do parasita é um dos mecanismos envolvidos no efeito dos antimoniais

2. Antibacteriano da classe dos aminoglicosídeos, sua administração tópica tem baixa absorção percutânea, sendo bem tolerado no tratamento de leishmaniose cutânea:

3. Atividade hemolítica, indicação para uso no tratamento de leishmaniose cutânea e boa absorção e distribuição após administração oral são características da(o):

4. A anfotericina lipossomal tem como principal vantagem:

- A. Redução do tempo de meia-vida
- B. Aumento da excreção renal
- C. Possibilidade de administração oral
- D. Redução da nefrotoxicidade
- E. Custo mais baixo/dose

Fármacos utilizados para o tratamento da
Leishmaniose

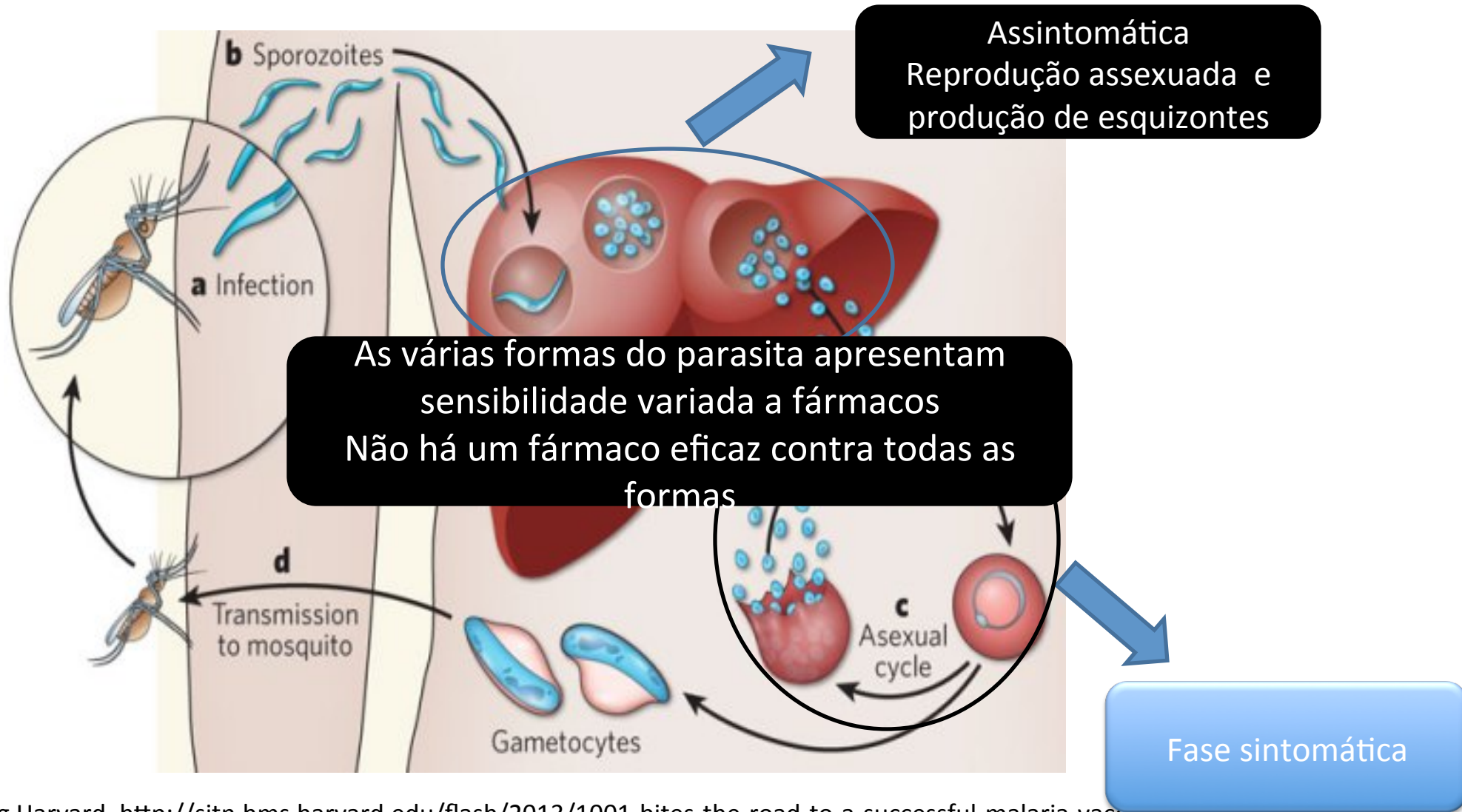
Fármacos utilizados para o tratamento da
Malária

Fármacos utilizados para o tratamento da
Doença de Chagas

Fármacos utilizados para o tratamento da Malária

- Protozoário *Plasmodium spp*
 - 5 espécies parasitam o homem
- *P. vivax* e *P. falciparum*
- Essencial conhecer o agente etiológico para fins epidemiológico e de escolha do tratamento
 - *P. vivax* e *P. ovale* apresentam a forma hipnozoíta

Ciclo de vida do Plasmodíio



Generalizações

Quimioprofilaxia

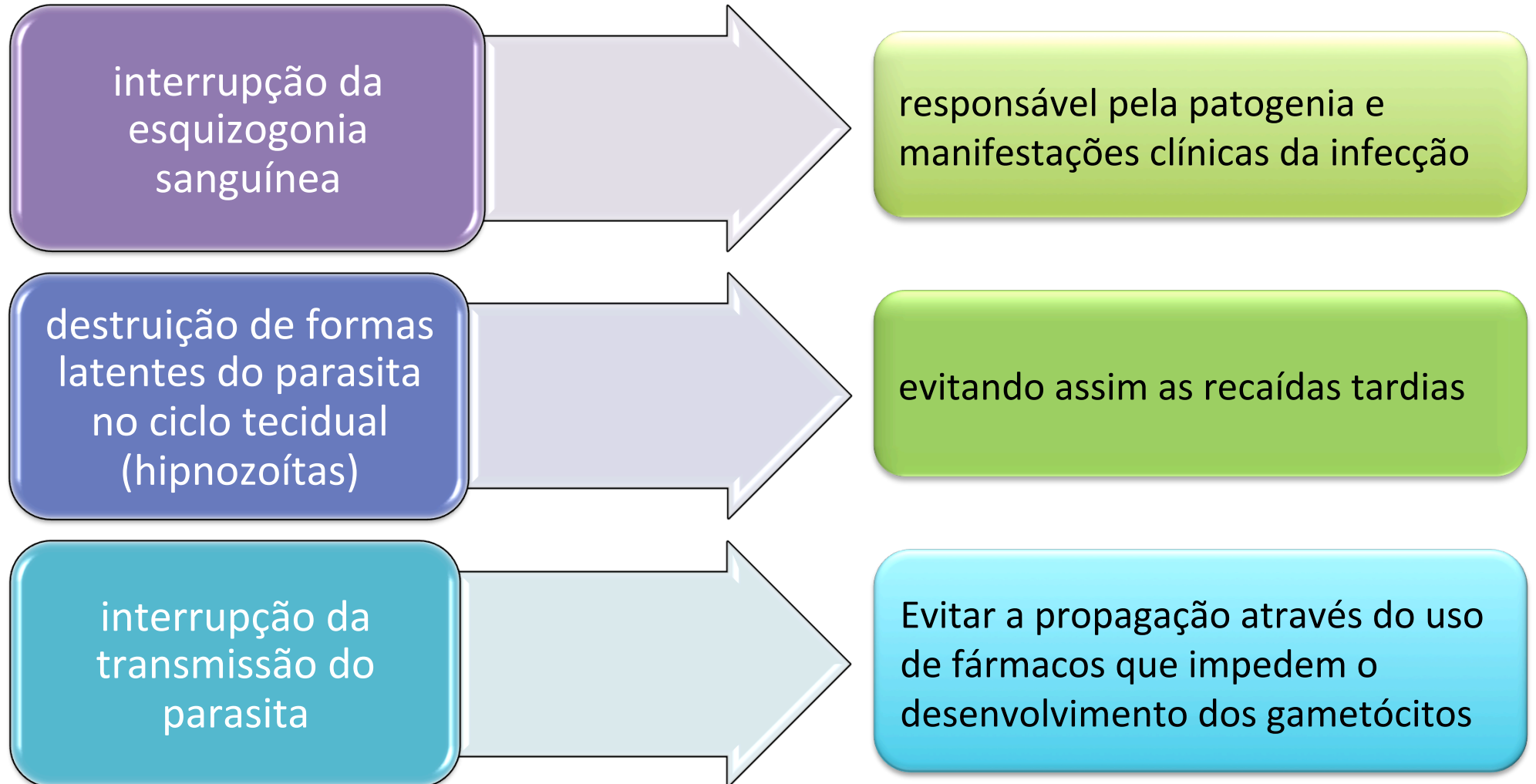
- Não se é verdadeiramente possível prevenir a infecção já que nenhum antimalárico tem ação em esporozoítas

Tratamento

- Eliminação da infecção parasitária requer mais de um fármaco
 - Nenhum antimalárico é eficaz contra todas as formas hepáticas e eritrocitárias que podem co-existir num paciente
 - Fármacos que promovem a cura devem ser ativos contra formas hepáticas

A melhor maneira de tratar a malária é
EVITAR a doença por prevenir as picadas
do mosquito

Objetivos do tratamento



Escolha do tratamento

A decisão de como tratar o paciente com malária deve ser precedida de informações sobre os seguintes aspectos:

- a) espécie de plasmódio infectante, pela especificidade dos esquemas terapêuticos a serem utilizados;
- b) idade do paciente, pela maior toxicidade para crianças e idosos;
- c) história de exposição anterior à infecção uma vez que indivíduos primoinfectados tendem a apresentar formas mais graves da doença;
- d) condições associadas, tais como gravidez e outros problemas de saúde;
- e) gravidade da doença, pela necessidade de hospitalização e de tratamento com esquemas especiais de antimaláricos.

Classificação de fármacos com base na fase da doença em que são ativos

Tipo 1

Fármacos usados para tratar a fase aguda/sintomática da malária

- evitam/interrompem o desenvolvimento da malária sintomática, causada pelas formas eritrocíticas
- Cloroquina, artemisininas, mefloquina, lumefantrina
- Artemisininas tem efeito sobre gametócitos

Tipo 2

Fármacos atuam contra a fase eritrocitária e contra as formas hepáticas primárias

- Atovaquona e proguanil
- Atividade fraca contra gametócitos

Tipo 3

Fármacos atuam contra formas hepáticas primárias, hipnozoítas e gametócitos (Primaquina e tafenoquina)

- Não atua sobre a fase eritrocitária

Table 49-1

Malarial Parasite Developmental Stages Targeted by Antimalarial Drugs

GROUP	DRUGS	EFFECT OF DRUG ON PARASITE VIABILITY				
		SPOROZOITE	LIVER STAGES		BLOOD STAGES	
			PRIMARY	HYPNOZOITE	ASEXUAL	GAMETOCYTE
1	Artemisinin	-	-	-	+	+
	Chloroquine	-	-	-	+	+/-
	Mefloquine	-	-	-	+	-
	Quinine/Quinidine	-	-	-	+	+/-
	Pyrimethamine	-	-	-	+	-
	Sulfadoxine	-	-	-	+	-
	Tetracycline	-	-	-	+	-
2	Atovaquone/ Proguanil	-	+	-	+	+/-
	Primaquine	-	+	+	-	+

-, no activity; +/-, low to moderate activity; +, important activity.

Classificação com base no mecanismo de ação

Inibidores do metabolismo do heme

Alteram o transporte de elétrons

Anti-folatos

Inibidores da síntese proteica

1. Inibidores do metabolismo do heme

Derivados de
artemisinina
Artesunato e
artemeter

cloroquina

mefloquina

lumefantrina

Fármacos usados para tratar a fase aguda/sintomática da malária
Grupo 1

1.1. Artemisinina e seus derivados semi-sintéticos

- Artemisinina: Lactona extraída da planta *Artemisia annua*, identificada em 1972



Profa. Tu Youyou

Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2015

Pela descoberta de artemisinina na década de 70

- projeto “secreto” que buscava identificar fórmulas antigas com base em plantas para o tratamento de febre a fim de descobrir novos tratamentos para a malária

- No projeto, foi identificada a *Artemisia annua*, uma planta utilizada pela medicina chinesa há 2000 anos (qinghao), e a partir dela a artemisinina

Artemisinina e seus derivados semi-sintéticos

Artemisinina
(oral)

Artesunato
(sol. água)

Dihidroartemisinina
(Sol. Água)

Artemeter
(liposolúvel)

Derivados tem
maior
biodisponibilidade e
potência

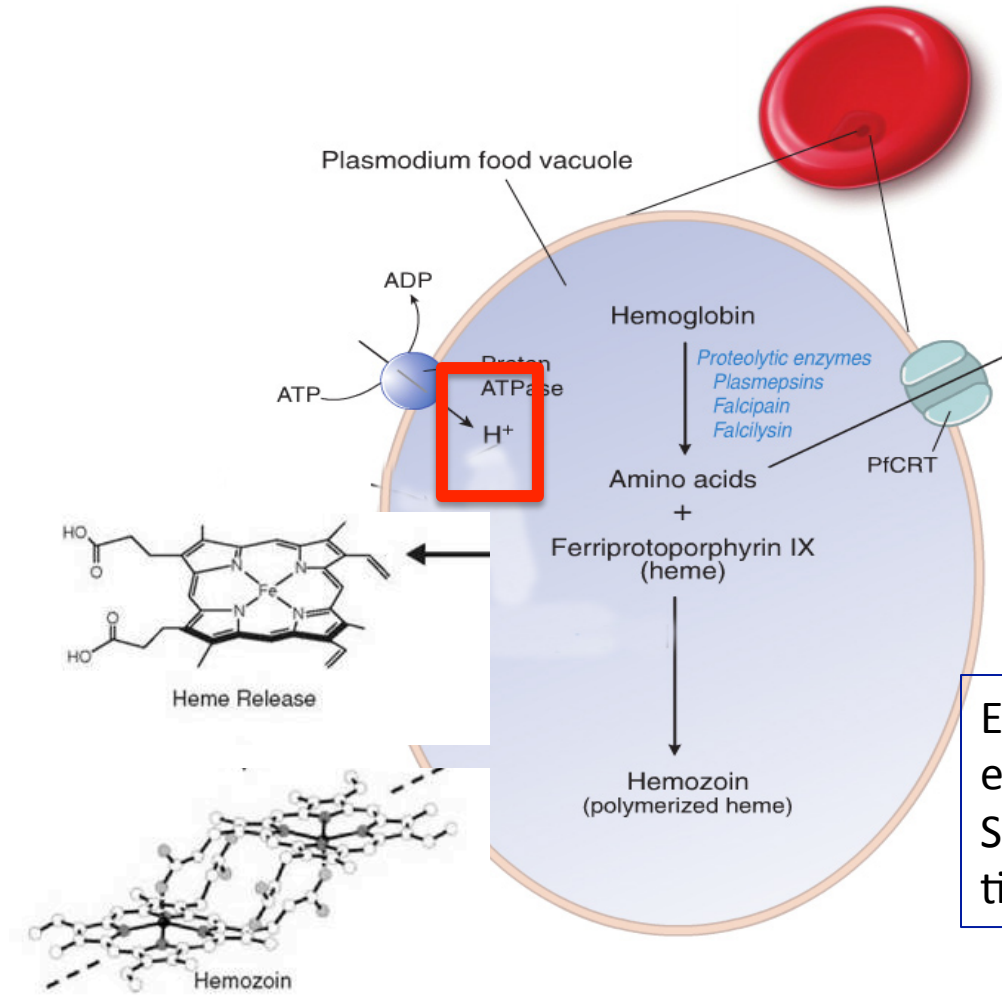
Tratamento de
malária *P.*
falciparum
(predominante)

P. vivax – resistencia
à cloroquina e
infecções mistas

Não são usados em
monoterapia -
Resistência e
recaídas

Formas eritrocitárias
e gametócitos

Metabolismo do heme



Gera radicais capazes de oxidar proteínas e membrana e matar o parasita

E se parte do heme escapar?
Sistema glutationa e tioredoxina

Artesunato: Mecanismo de ação

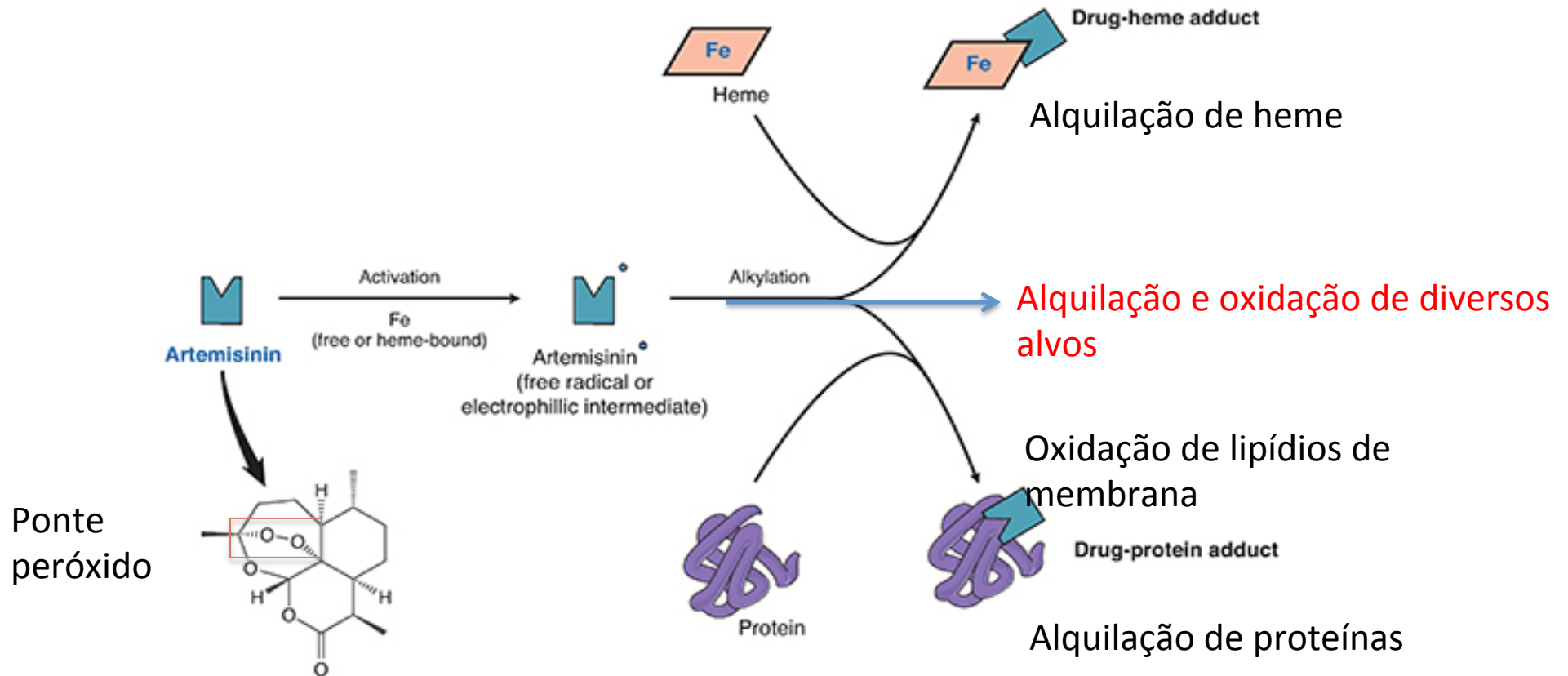
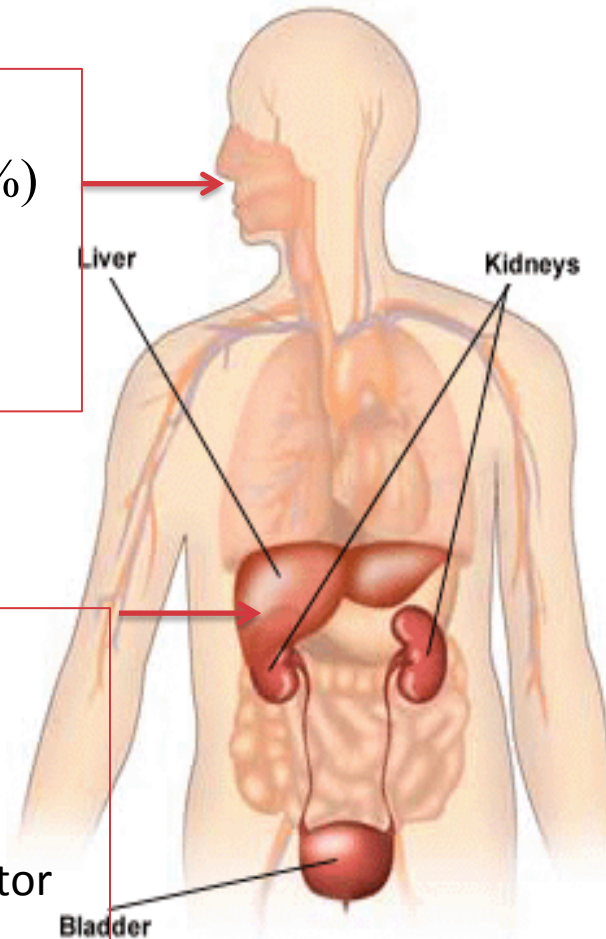


FIGURE 37-5. Proposed mechanism of action of artemisinin. Artemisinin is a cyclic endoperoxide that forms a free radical after activation by iron (Fe). The mechanism of action of artemisinin is not known with certainty but may involve alkylation of macromolecules such as heme and proteins, resulting in the formation of artemisinin-heme adducts and artemisinin-protein adducts that are toxic to plasmodia. One such adduct may involve PfATP6, a parasite Ca^{2+} ATPase (not shown).

Oral: dihidroartemisinina,
artesunato e artemeter (> 30%)
IM: artesunato e artemeter
IV (forma grave): artesunato
retal: artesunato

Extensiva metabolização por
CYP2A6, 3A4, 2B6 e esterases
Glucuronidação

Artemisinina e artesunato: indutor
de CYP3A4 (induz próprio
metabolism com uso crônico)



$t_{1/2}$ plasmático ~1-2 h

Eliminação renal – traços de
DHA

Uso e Associações

Artemeter não é usada sozinha - combinada com **lumefantrina (Coartem)**
- aumentar eficácia e reduzir resistência

Artesunato

- IV para malária grave
- combinado à mefloquina

Muitas vezes usados em ciclos (– 3-4 ciclos)

Ativos contra as formas eritrocíticas e gametócitos

- não tem atividade contra formas hepáticas

Efeitos adversos

Náusea, vômito e diarreia
Aumento reversível, dose-
dependente em
transaminases

Doses extremamente
elevadas: neurotoxicidade
e cardiotoxicidade

Efeitos tóxicos feto
durante o primeiro
trimestre da gravidez
(letalidade e má formação)
– estudos pré-clínicos

Não usados em gestantes e
crianças < 6 meses

Reliable Quinine

For the treatment of malaria.
Of exceptional purity and alkaloidal value.

TRADE MARK 'TABLOID' BRAND

Quinine Bisulphate



Famed throughout the world for its purity,
accuracy, convenience and palatability.

Supplied as follows: gr. 1/2, in bottles of 50 and 100;
gr. 1, in bottles of 36 and 100; gr. 2, gr. 3, gr. 4,
gr. 5, gr. 10, 0.1 gm., 0.25 gm. and 0.5 gm., in bottles
of 25 and 100. Issued *plain* or *sugar-coated*,
except gr. 10 and 0.5 gm., which are *plain* only.

TRADE MARK 'WELLCOME' BRAND

Quinine Sulphate

Attains a much higher standard of purity than required
by the British Pharmacopoeia.

Supplied in "Compact Crystals" and "Large Flake"
(the ordinary form), both being identical in composition.
Issued in bottles and tins of convenient sizes.

Prices and supplies of all B. W. & Co.'s fine Quinine Pro-
ducts obtainable of Pharmacists in all parts of the world.



BURROUGHS WELLCOME & CO., LONDON
NEW YORK MONTREAL SYDNEY CAPE TOWN
MILAN SHANGHAI Copyright

1.2. Quinolinas

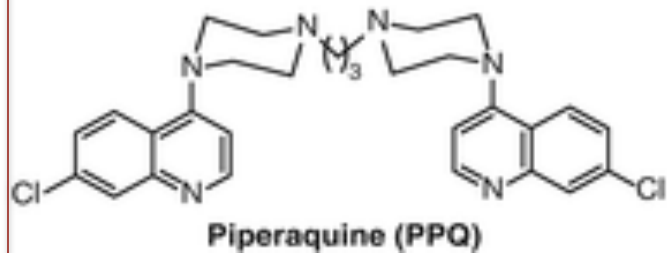
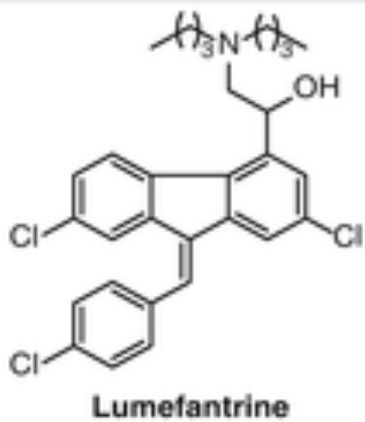
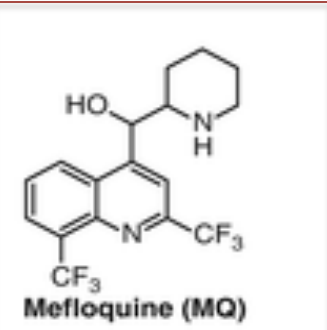
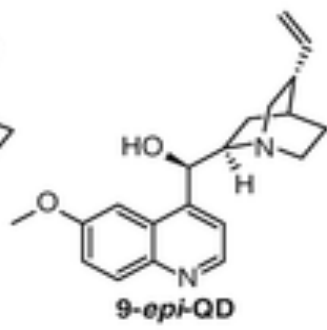
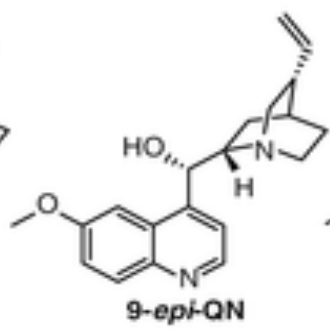
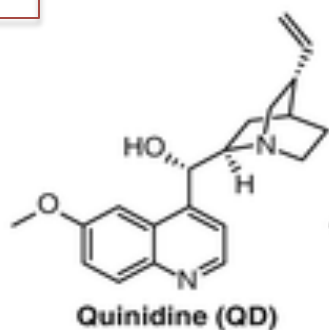
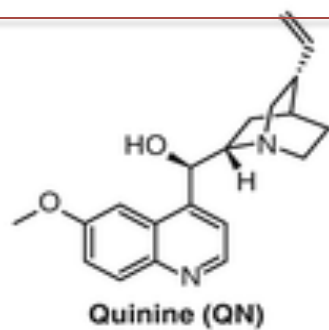
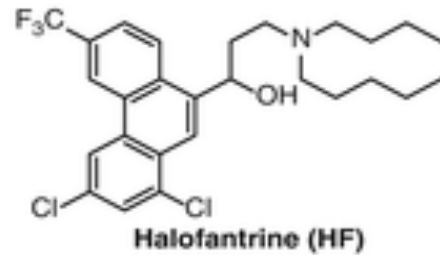
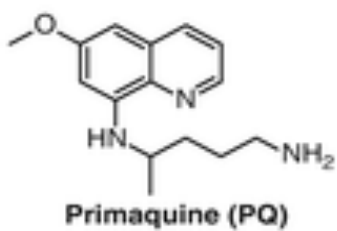
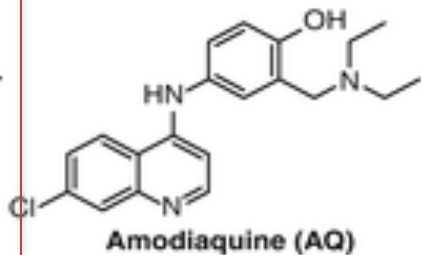
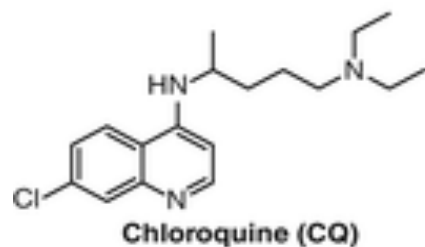
AMMONIATED TINCTURE OF QUININE, FOR INFLUENZA & COLDS.

DOSE.—One tea-spoonful in
a wine-glassful of water, soda
water or milk, every three or
four hours.

C. CHARNLEY,
Dispensing Chemist,
THE GROVE PHARMACY,
WILMSLOW.

Telephone 59.

- Compostos mais utilizados para malária
- Quinina ~ 400 anos
- Síntese de compostos de estrutura relacionada



Cloroquina

Uso deriva da quinina

Cloroquina foi desenvolvida durante a segunda guerra

Eficaz contra *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*

Fármaco de escolha no tratamento da malária por *P. vivax* não-resistente

fase eritrocitária

Não eficaz contra formas hepáticas primárias e latentes.

Eficácia contra gametócitos moderada e reportada em algumas espécies – alta concentração necessária

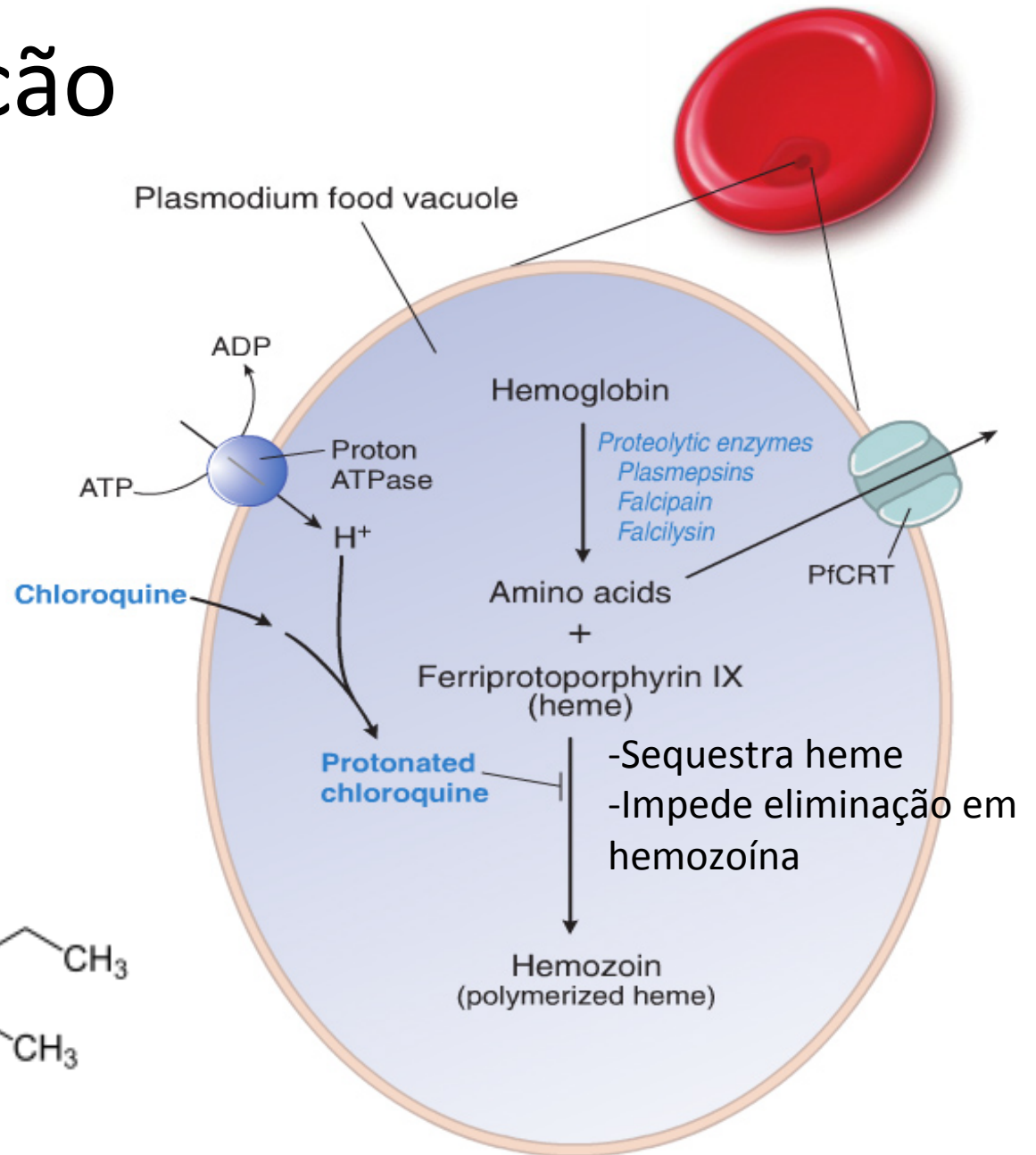
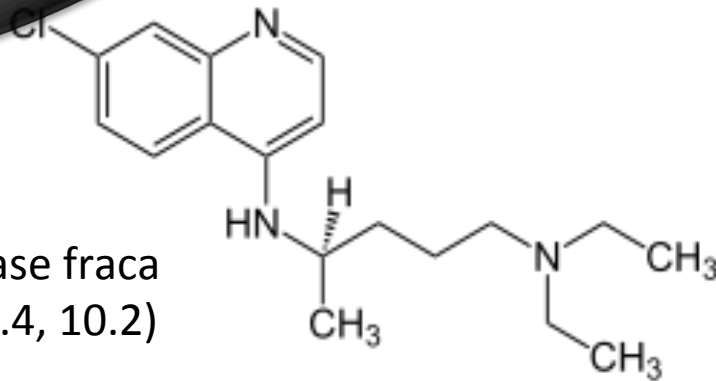
Também usada na amebíase hepática e como anti-inflamatório e imunossupressor.

Usada na quimioprofilaxia e tratamento

Mecanismo de Ação

100x mais concentrada nos eritrócitos parasitados

Base fraca
(8.4, 10.2)



Mecanismo de ação

- Mecanismo compartilhado por:
 - Mefloquina
 - Lumefantrina

Cloroquina: farmacocinética

bem absorvida por v.o., i.m. e s.c.

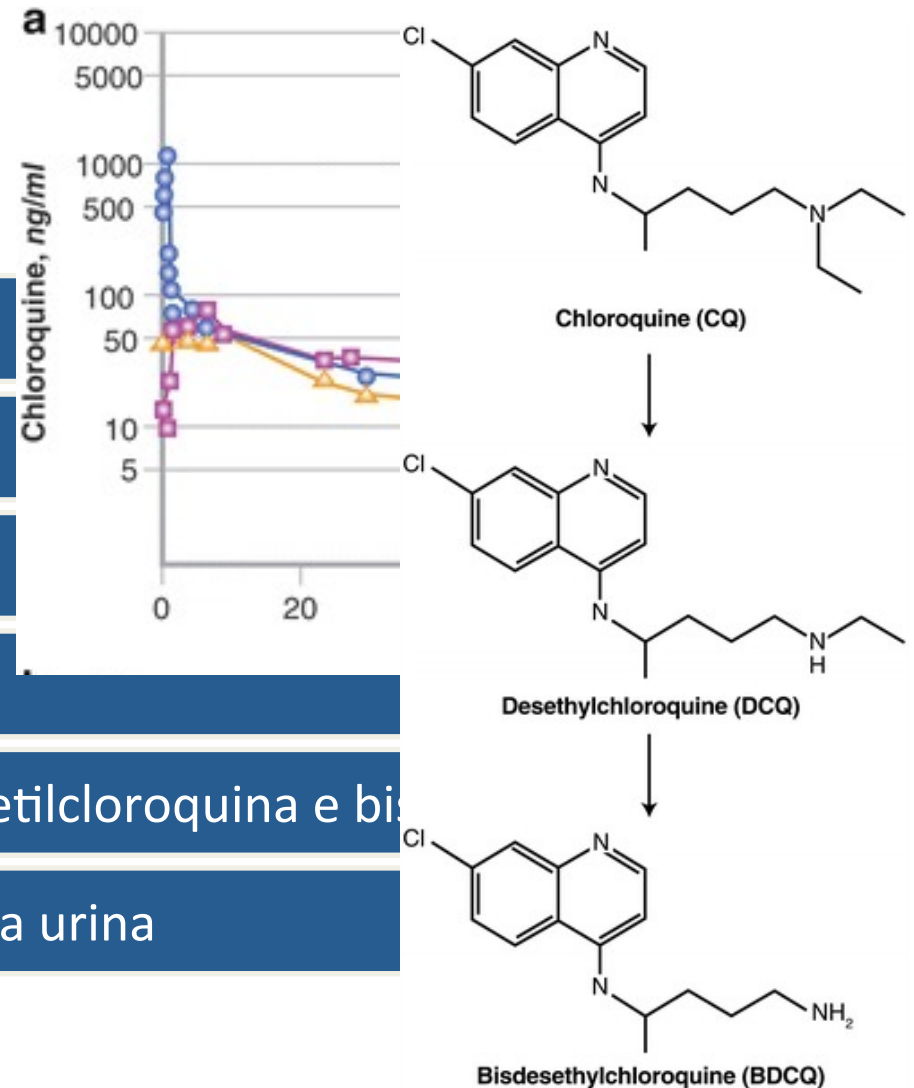
pico plasmático 3 a 5 hs

60% ligação protéica

$T_{1/2}$ 30-60 dias

Metabolização hepática: 2 metabólitos ativos (etilcloroquina e bisdesetilcloroquina)

Excreção renal – aumentada pela acidificação da urina



Cloroquina: efeitos adversos

Toxicidade retina –
degeneração do epitélio
pigmentado

Acumula-se no SNC após
administração em altas
doses
- alucinação, paranoia,
convulsões

Manifestações
dermatológicas
- fototoxicidade, prurido
- transitório

administração de altas
doses (> 5g) pode ser
fatal

Terapias longas podem
provocar miopatias,
neuropatias e
cardiopatias reversíveis.



Fonte: Goodman & Gilman

Cloroquina: mecanismo de resistência

P. falciparum

Mutação no gene *pfcr1* que codifica a proteína PfCRT: transportador de efluxo

Mutação no gene *pfmdr1* que codifica a proteína de membrana Pgh1 : transportador de efluxo (semelhante à PgP)

P. vivax

Cepas resistentes na Oceania, Indonésia e América do Sul

Mecanismos desconhecidos

2. Fármacos que alteram o transporte de elétrons ---- Stress oxidativo

2.1. PRIMAQUINA

2.2. TAFENOQUINA

2.3. ATOVAQUONA

2.1.PRIMAQUINA

Efeito contra as **formas hepáticas**
(primárias e latentes)

- *P.vivax* e do *P.ovale* - recaídas.

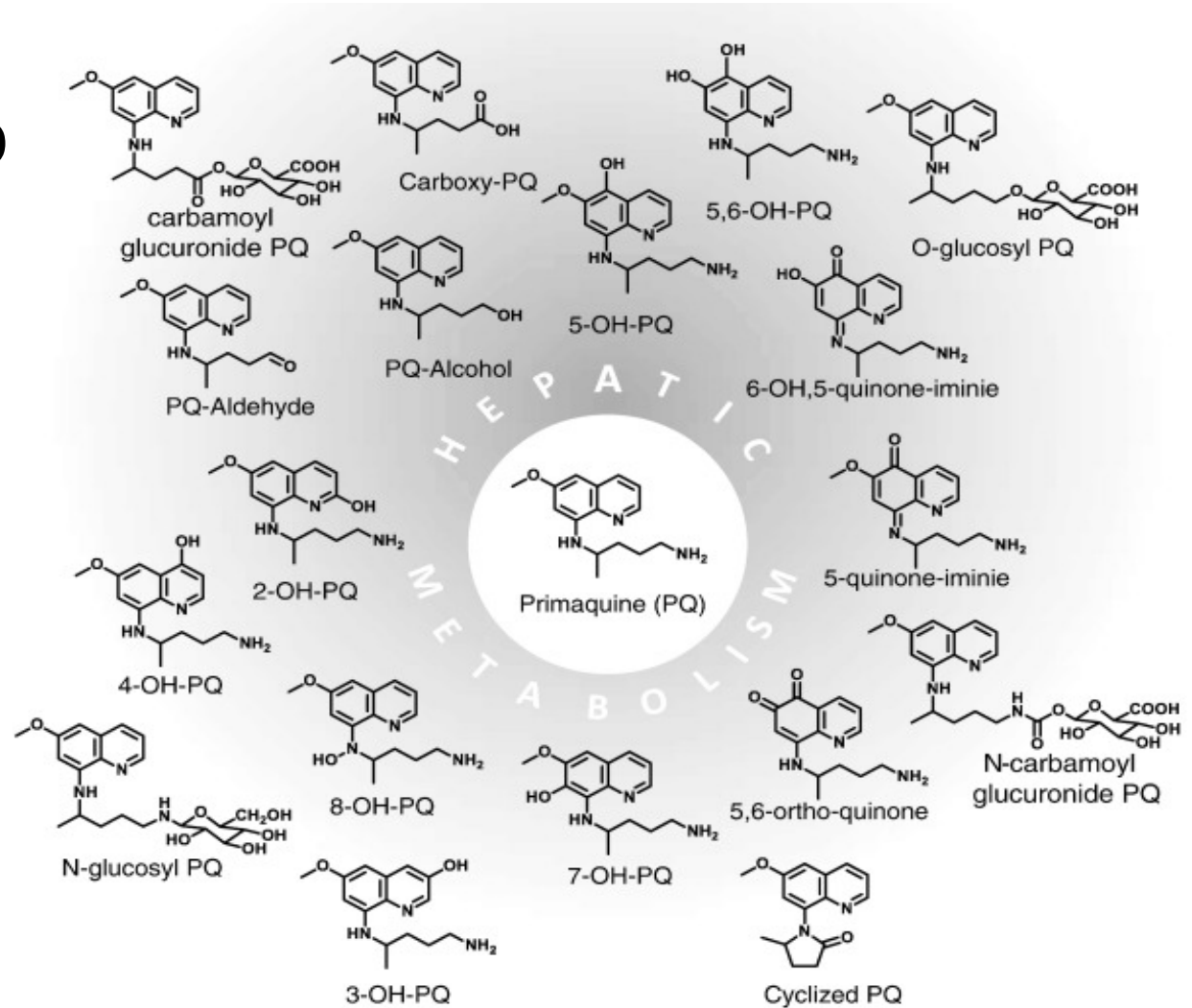
Ineficaz nos estágios eritrocitrários

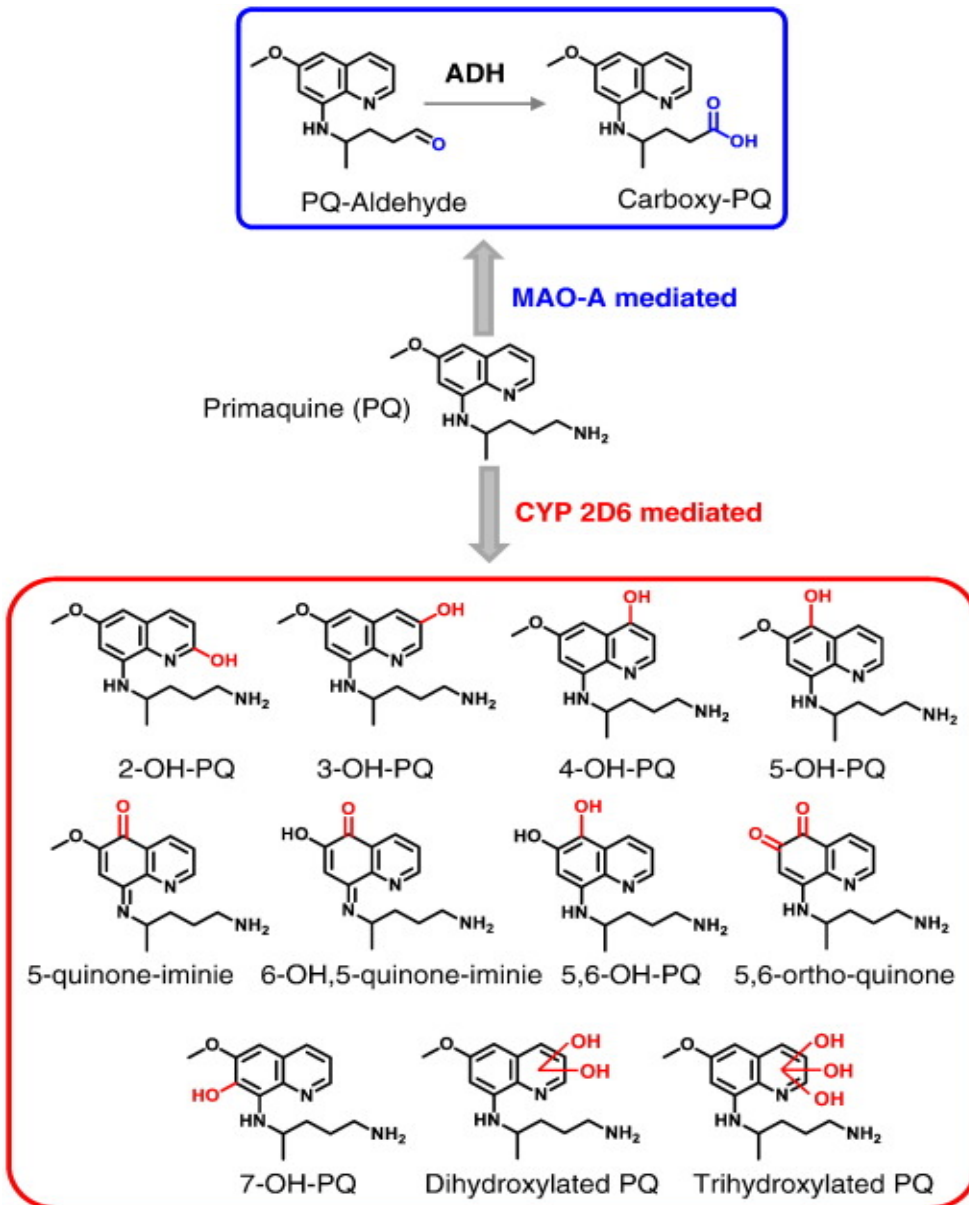
Efeito contra gametas reportado

Mecanismo de ação

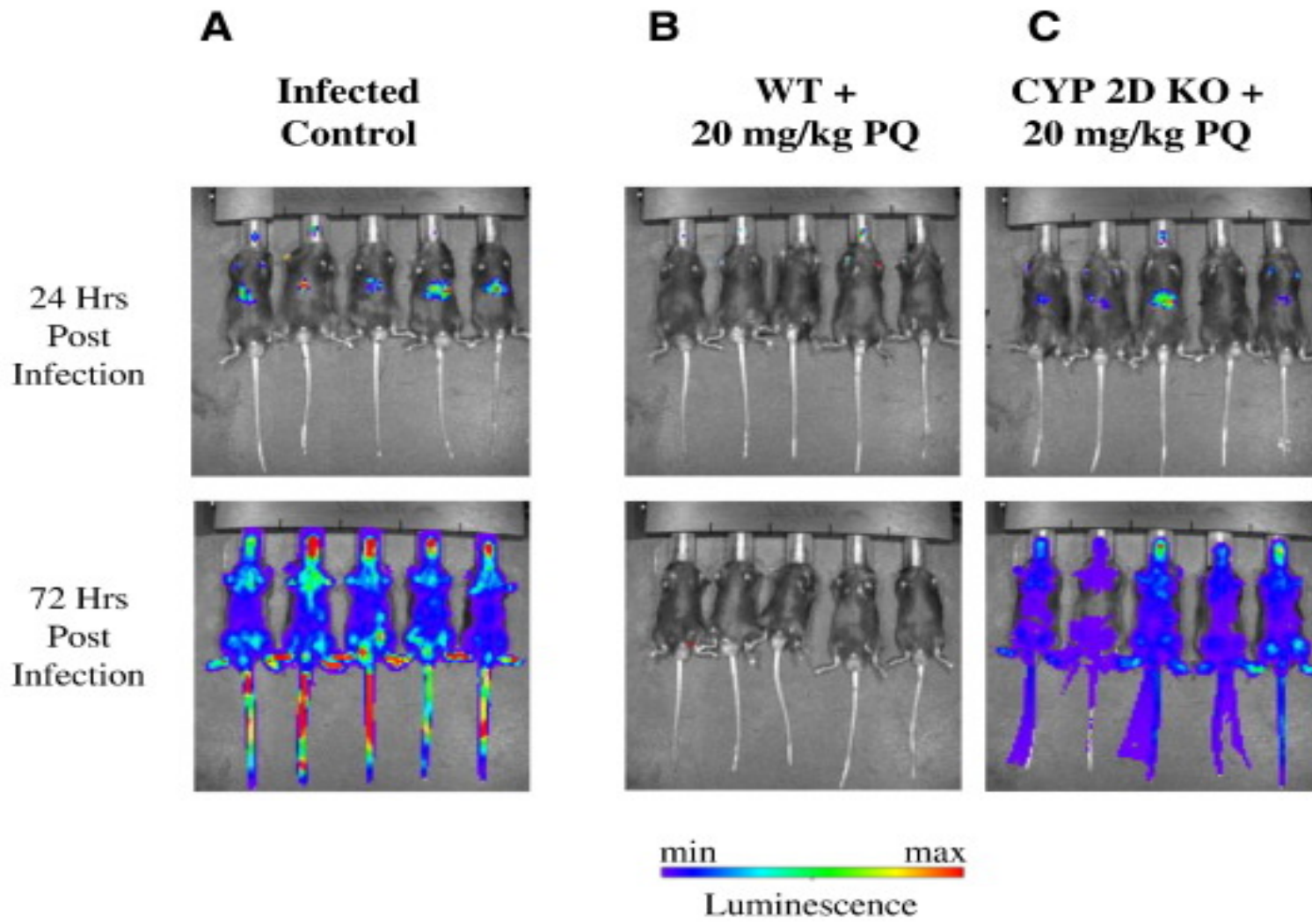
- Metabolismo **CYP2D6**, CYP2C19, MOA, CYP3A4

- Produção de grande diversidade de metabólitos





- Atuam na mitocôndria
- Ruptura da membrana mitocondrial
- ROS que interferem no balanço oxidoreduzitivo e no transporte de elétrons na mitocôndria



Cor azul indica animal infectado , ou seja, infecção não controlada por primaquina

Farmacocinética

administração oral com C_{\max} em 3h

$T_{1/2}$ 6hs

rapidamente metabolizada

Usos e efeitos adversos

Usos terapêuticos:

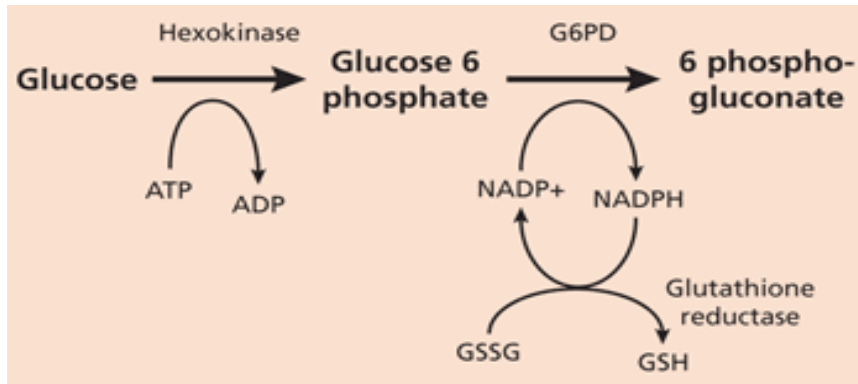


- Infecções por *P. vivax* e *ovale*.
- Associado a cloroquina para erradicar estágios eritrocitários.

Toxicidade e efeitos colaterais:



- hemólise**
- Pacientes devem ser testados para G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase).
- Não deve ser administrada em gestantes



TRATAMENTO DE PACIENTES DEFICIENTES DE G6PD

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

Caso esteja disponível no serviço de saúde teste quantitativo ou qualitativo para detecção de deficiência da G6PD, ele deverá ser realizado antes do uso da primaquina. Pacientes deficientes devem ser tratados com cautela. No caso de um paciente com atividade enzimática abaixo de 30%, o regime de primaquina com dose semanal por oito semanas (0,75 mg/kg/semana) é recomendado desde que realizado sob supervisão médica em áreas com acesso a cuidados de saúde

IMPORTANTE LEMBRANÇA

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

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



2.2.TAFENOQUINA

Mecanismo de ação ainda menos conhecido, mas acredita-se que seja semelhante à primaquina

Efeito contra as formas hepáticas (primárias e **latentes**)
- *P.vivax* e do *P.ovale* - recaídas.

Mesmo risco de hemólise

Dose única – 300 mg

Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax*

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com nível de certeza moderado, a dose única de tafenoquina 300 mg não teve diferença significativa quando comparado com o tratamento de primaquina 15 mg/dia por 14 dias. Não foram identificados estudos em que o esquema de administração de 7 dias fosse adotado. O tratamento com tafenoquina também não apresentou diferença significativa em relação aos eventos adversos graves e gerais entre os outros grupos comparadores, com uma certeza de evidência moderada a alta. O perfil de segurança dos dois tratamentos foi semelhante e ambos causaram declínios no nível de hemoglobina, no entanto de fácil manejo, entre os pacientes com atividade normal da enzima G6PD. Tafenoquina também reduziu a recidiva da malária causada por *P. vivax* por um período de até seis meses de observação combinada com cloroquina (tratamento padrão) quando comparado ao uso de nenhum tratamento anti-hipnozoíto (caso de gestantes ou pacientes que não possam receber o tratamento completo).

A primaquina já é amplamente utilizada no tratamento da malária e tanto ela quanto a tafenoquina causam hemólise induzida por medicamentos em pessoas com deficiência de G6PD. A primaquina pode ser prescrita para indivíduos com pelo menos 30% dos níveis normais de atividade da enzima. Indivíduos com níveis intermediários (30-70%) de atividade devem ser monitorados para hemólise. A tafenoquina, entretanto, não deve ser administrada a indivíduos com menos de 70% da atividade enzimática normal da G6PD (32).

O uso da primaquina, foi proposto no Guia prático de tratamento da malária no Brasil (2) em um esquema curto de 7 dias com a dose dobrada, com objetivo de minimizar a baixa adesão ao tratamento, mas, ainda assim, há vantagens operacionais para um medicamento de dose única, como a tafenoquina, e, conseqüentemente, menores chances de recidiva.

8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS, da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e atividade enzimática maior que 70% de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), confirmada por meio de teste rápido validado.

Os membros do plenário concordaram que, embora a evidência de eficácia disponível em literatura tenha sido avaliada de boa qualidade, esta apresenta dados modestos, se considerado o principal desfecho que avalia o desempenho da tafenoquina *versus* primaquina. Para tanto, faz-se necessária a obtenção de dados de efetividade que serão coletados após condução do estudo observacional TRuST, focalizado nas cidades de Manaus e Porto Velho.

ESTUDO DE IMPLEMENTAÇÃO EM CURSO EM MANAUS E PORTO VELHO



SEMSA  **Manaus**

Pesquisar

A SEMSA ▾ Unidades ▾ Informações em Saúde ▾ Vigilâncias ▾ Escola de Saúde Pública ▾ Conselho Municipal de Saúde ▾ Transparência

NOTÍCIAS

[SEMSA](#) > [Notícias](#) > Nova medicação no tratamento de malária será implementada pela prefeitura

Nova medicação no tratamento de malária será implementada pela prefeitura

06/02/2022 12h34

[f](#) [t](#)

A Prefeitura de Manaus, por meio da Secretaria Municipal de Saúde (Semsa), inicia a partir desta semana a implementação da tafenoquina, novo medicamento utilizado para o tratamento da malária, em 13 unidades de saúde da rede municipal. A ação faz parte da segunda etapa do estudo de "Viabilidade Operacional da Cura Radical Adequada de Plasmodium vivax com Tafenoquina ou Primaquina após o Teste Quantitativo de G6PD no Brasil", conduzido pelo Ministério da Saúde nas cidades de Manaus e Porto Velho (RO).

2.3. Atovaquona

administração oral, baixa e variável biodisponibilidade

- Suspensão de partículas ultrafinas > comprimidos

- ↑ biod 2-3x com alimentos gordurosos
 $T_{1/2}$ 1.5-3 dias

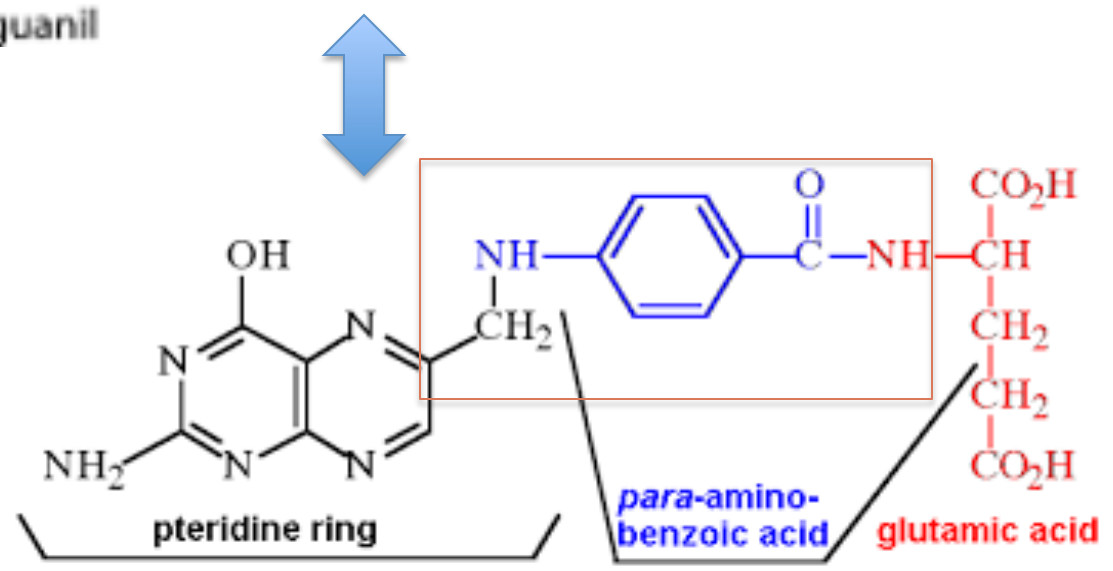
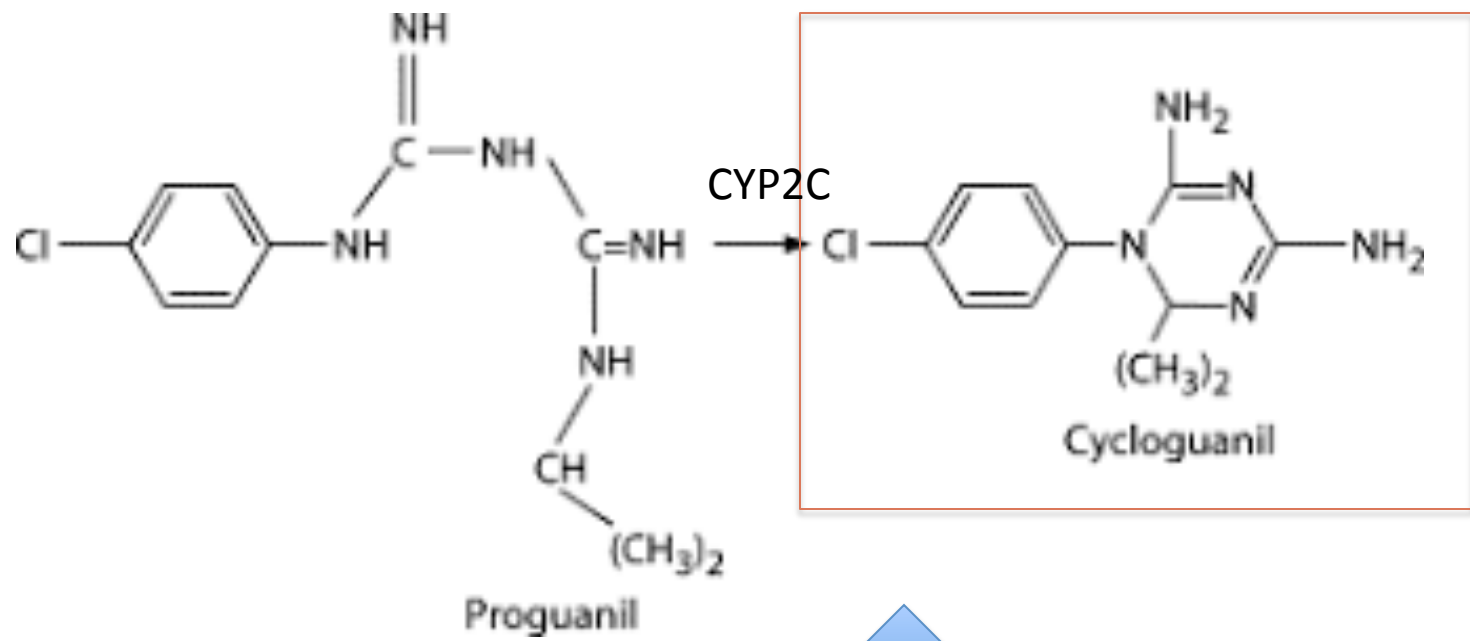
Excretado na bile e fezes (94% não modificada)

- Usada em casos de *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes à cloroquina e em **associação com Proguanil**
- Eficácia contra formas **hepáticas primárias e eritrocíticas**

3. Anti-folatos

Proguanil e Pirimetamina

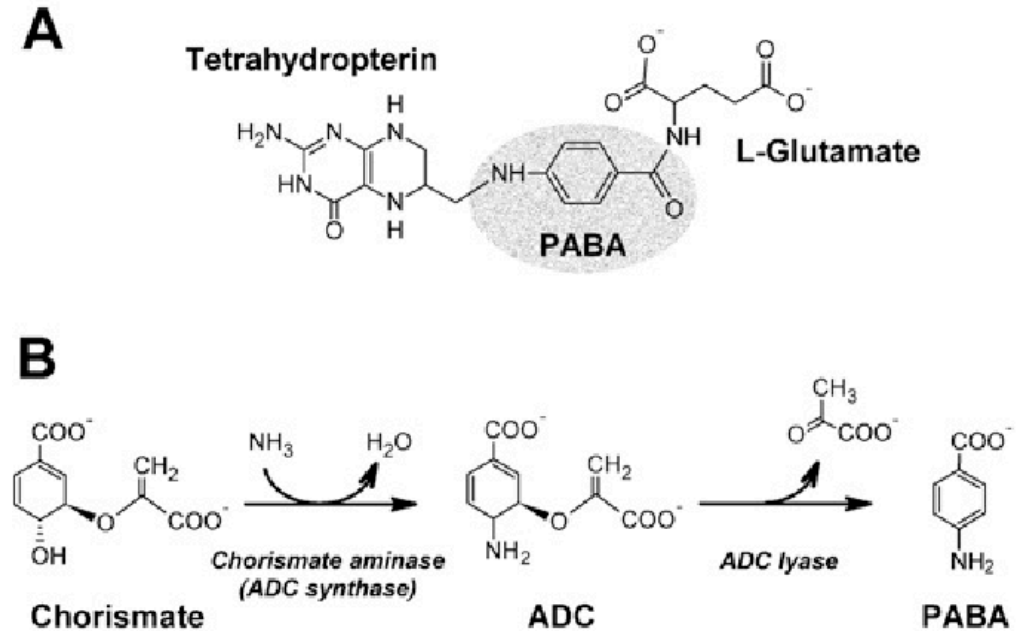
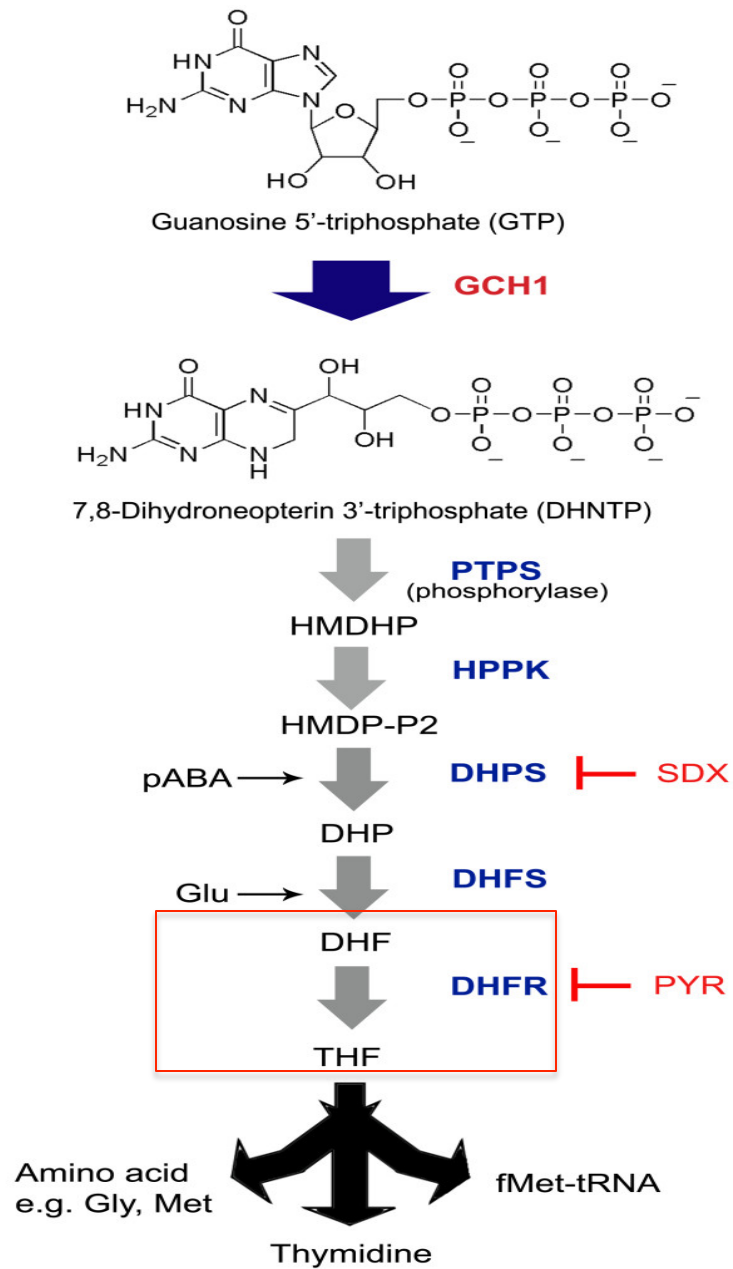
- Proguanil é convertido em cicloguanil (CYP450)
 - Deficiência na conversão em 20% de pacientes afro-descendentes e asiáticos
- Interfere na síntese de ácido fólico
 - Parasita sintetiza ácido fólico, e o utiliza para produção de purinas e pirimidinas
 - Inibição da dihidrofolato redutase
 - timidilato sintase (bifuncional)



Folate metabolism in malaria

ROBERT FERONE ¹

It is known that malaria parasites are inhibited by sulfonamides and antifolate compounds, require 4-aminobenzoic acid for growth, and respond only partly to intact folic and folinic acids. Biochemical data obtained during the last decade on the synthesis of nucleic acid precursors and on folate enzymes in malaria support the hypothesis that malaria parasites are similar to microorganisms that synthesize folate cofactors de novo. Sulfa drugs inhibit plasmodial dihydropteroate synthase (EC 2.5.1.15). Pyrimethamine and many other antifolate compounds bind to tetrahydrofolate dehydrogenase (EC 1.5.1.3) of the parasite more tightly than to the host enzyme. However, the metabolic consequences of the depletion of folate cofactors as a result of drug inhibition are not yet known. Other areas to be studied are the origin of the pteridine moiety of folates, the addition of glutamate(s) in folate cofactor biosynthesis, the means by which intact, exogenous folates affect malarial growth, and demonstration of the enzymes and reactions involving N⁵-methyl tetrahydrofolate.



Proguanil

administração oral, absorção GI lenta, mas bem absorvido

Pico – 5 h

$T_{1/2}$ eliminação: 180 h

Excreção renal (4-60%) na forma de proguanil ou cicloguanil

Não é usado como monoterapia no tratamento (resistência se desenvolve rapidamente) -
combinado com atovaquona

Usado sozinho na quimiprofilaxia apenas na Europa

Atua contra as formas eritrocitárias e formas hepáticas primárias, não tem ação contra gametócitos

4. Inibidores da síntese proteica: antimicrobianos

Formas eritrocitárias

Ineficazes como
monoterapia no
tratamento da malária

ação lenta (tetraciclina e
doxiciclina / clindamicina)
doxiciclina: na profilaxia de
viajantes (malária
resistentes à cloroquina e
mefloquina)

Não devem ser utilizadas
em grávidas, crianças
(clindamicina)
reações de
fotosensibilidade.

Quimioprofilaxia

Uso em qualquer área:

- Atovaquona-proguanil
- doxiciclina
- mefloquina

- Para viagens curtas e áreas endêmicas para *P. vivax*: primaquina e tafenoquina (USA e alguns países da Europa)
- Para áreas de *P. falciparum* sensível: cloroquina
- Para áreas *P. falciparum* resistente: atovaquona-proguanil
















Diretrizes do MS para tratamento





Guia de tratamento, 2 ed., 2021. Publicado em 09/05/2022

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












































































































































































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


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


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


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


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

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

 Cloroquina 150 mg

 Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg

 Primaquina 5 mg

 Primaquina 15 mg































































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


Gestantes

Gestantes e crianças com menos de 6 meses de idade não podem usar primaquina por causa do alto risco de hemólise.

- No caso de infecções por *P. vivax* ou *P. ovale*, as gestantes devem usar o tratamento com cloroquina por três dias e cloroquina profilática (5 mg/kg/dose) semanalmente até um mês de aleitamento, para prevenção de recaídas.
- É essencial monitorar a gestante quanto à presença de atividade uterina e/ou sangramento vaginal










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

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

 Cloroquina 150 mg

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

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

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

AL Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg






























































5 Primaquina 5 mg

15 Primaquina 15 mg

Independente da atividade de G6PD!

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

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

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

 25/50

Artesunato 25 mg + Mefloquina 50 mg

 100/200

Artesunato 100 mg + Mefloquina 200 mg

 5
















Primaquina 5 mg


 15


Primaquina 15 mg


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

TABELA 11 – Tratamento de malária mista – OPÇÃO 1

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

 Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg

 Primaquina 5 mg

 Primaquina 15 mg

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

Quadro 22. Esquemas recomendados para o tratamento da Malária grave e complicada pelo em todas as faixas etárias

<p>Artesunato^a: 2,4mg/kg (dose de ataque) por via endovenosa, seguida de 1,2mg/kg, administrados após 12 e 24 horas da dose de ataque. Em seguida, manter uma dose diária de 1,2mg/kg, durante 6 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.</p>	<p>Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg de peso), infundida gota a gota, em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral, de acordo com a Tabela 10.</p>
Não indicado para gestantes no 1º trimestre	
OU	
<p>Artemether: 3,2mg/kg (dose de ataque), por via intramuscular. Após 24 horas aplicar 1,6mg/kg por dia, durante mais 4 dias (totalizando 5 dias de tratamento). Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.</p>	<p>Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg de peso), infundida gota a gota, em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral, de acordo com a Tabela 10.</p>
Não indicado para gestantes no 1º trimestre	
OU	
<p>Quinina: administrar quinina endovenosa, na dose de 20mg/kg de dicloridrato de quinina (dose de ataque)^b, diluída em 10ml/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500ml de SG 5%), por infusão endovenosa, durante 4 horas. Após 8 horas do início da administração da dose de ataque, administrar uma dose de manutenção de quinina de 10mg de sal/kg, diluídos em 10ml de SG 5%/kg, por infusão endovenosa (máximo de 500ml de SG 5%), durante 4 horas. Essa dose de manutenção deve ser repetida a cada 8 horas, contadas a partir do início da infusão anterior, até que o paciente possa deglutir; a partir desse momento, deve-se administrar comprimidos de quinina na dose de 10mg de sal/kg a cada 8 horas, até completar um tratamento de 7 dias.</p>	<p>Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg de peso), infundida gota a gota, em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral, de acordo com a Tabela 10.</p> <p>ESTE ESQUEMA É INDICADO PARA GESTANTES DE 1º TRIMESTRE E CRIANÇAS MENORES DE 6 MESES^c</p>

FIGURA 3 – Esquema de tratamento de malária grave³³

ARTESUNATO INJECTÁVEL PARA TRATAMENTO DA MALÁRIA GRAVE



1 PESE O PACIENTE

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

3 RECONSTITUA

4 DILUA

5 CALCULE A DOSE

6 ADMINISTRE

7 POSOLOGIA

DESCRIPÇÃO DO PRODUTO¹
 Dose: Pacientes de menos de 20 kg : 3,0 mg/kg
 Pacientes de mais de 20 kg : 2,4 mg/kg
 Pode ser dada por via intravenosa (IV) ou via intramuscular (IM) à via preferida de administração.
 Para mais informações, leia o folheto informativo do medicamento.
 * Água para injeção não é um diluente apropriado

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

Peso	Menos de 25 kg	26-50 kg	51-75 kg	76-100 kg
Frasco de 30 mg	1	2	3	4

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

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

	IV	IM
Volume da solução de bicarbonato	1 ml	1 ml
Volume de solução salina	5 ml	2 ml
Volume total	6 ml	3 ml
Concentração da solução de artesunato	10 mg/ml	30 mg/ml

IMPORTANT
 Água para injeção não é um diluente

5 CALCULE A DOSE
 ■ Calcule e refira a dose necessária a em ml de acordo com a via de administração

6 ADMINISTRE
 IM: Injeção lenta de 3-4 ml por minuto.
 IM: Injeção lentamente. Divida as doses superiores a 5 ml em locais diferentes.

7 POSOLOGIA
 25-30 parenteral doses, mesmo que o doente possa tomar a medicação por via oral:
 • Dia 1 Dose 1: na admissão (0 Hora)
 Dose 2: 12 horas depois
 • Dia 2 Dose 3: 24 horas após a primeira dose
 • Após as 3 doses parenterais:
 - Se o paciente não pode tomar medicação oral, continuar com o tratamento parenteral a cada 24 horas, por um máximo de 7 dias, até que a medicação oral possa ser administrada.
 - Se o paciente pode tomar medicação oral, prescrever um curso de 3 dias completos de terapia combinada com derivados de artemisinina (ACT) por via oral.
 • Avalie a evolução do paciente regularmente.

IMPORTANT
 ■ Prepare uma solução nova para cada administração.
 ■ Descarje qualquer solução não usada.

5 CALCULE A DOSE
 ■ Calcule e refira a dose necessária a em ml de acordo com a via de administração

Menos de 20 kg

Via intravenosa (IV)
 Concentração: 10 mg/ml
 3,0 mg x peso corporal (kg)
 Solução artesunato IV
 Concentração 10 mg/ml
 Exemplo:
 Dose necessária (mg) para uma criança de 8 kg
 $3,0 \times 8 = 24 \text{ mg}$
 $\frac{24}{10} = 2,4 \text{ ml}$
 2,4 ml arrendido para 3 ml

Via intramuscular (IM)
 Concentração: 20 mg/ml
 3,0 mg x peso corporal (kg)
 Solução artesunato IM
 Concentração 20 mg/ml
 Exemplo:
 Dose necessária (mg) para uma criança de 8 kg
 $3,0 \times 8 = 24 \text{ mg}$
 $\frac{24}{20} = 1,2 \text{ ml}$
 1,2 ml arrendido para 2 ml

Peso kg	Dose	
	mg	ml
6-7	20	2
8-10	30	3
11-13	40	4
14-16	50	5
17-20	60	6

Mais de 20 kg

Via intravenosa (IV)
 Concentração: 10 mg/ml
 2,4 mg x peso corporal (kg)
 Solução artesunato IV
 Concentração 10 mg/ml
 Exemplo:
 Dose necessária (mg) para uma criança de 25 kg
 $2,4 \times 25 = 60 \text{ mg}$
 $\frac{60}{10} = 6 \text{ ml}$
 6,0 ml arrendido para 7 ml

Via intramuscular (IM)
 Concentração: 20 mg/ml
 2,4 mg x peso corporal (kg)
 Solução artesunato IM
 Concentração 20 mg/ml
 Exemplo:
 Dose necessária (mg) para uma criança de 25 kg
 $2,4 \times 25 = 60 \text{ mg}$
 $\frac{60}{20} = 3 \text{ ml}$
 3,12 ml arrendido para 4 ml

Peso kg	Dose	
	mg	ml
20-25	60	6
26-28	70	7
30-33	80	8
34-37	90	9
38-41	100	10
42-45	110	11
46-50	120	12
51-54	130	13
55-58	140	14
59-62	150	15
63-66	160	16
67-70	170	17
71-75	180	18
76-79	190	19
80-83	200	20
84-87	210	21
88-91	220	22
92-95	230	23
96-100	240	24

6 ADMINISTRE

IM: Injeção lenta de 3-4 ml por minuto.
 IM: Injeção lentamente. Divida as doses superiores a 5 ml em locais diferentes.

7 POSOLOGIA

25-30 parenteral doses, mesmo que o doente possa tomar a medicação por via oral:
 • Dia 1 Dose 1: na admissão (0 Hora)
 Dose 2: 12 horas depois
 • Dia 2 Dose 3: 24 horas após a primeira dose
 • Após as 3 doses parenterais:
 - Se o paciente não pode tomar medicação oral, continuar com o tratamento parenteral a cada 24 horas, por um máximo de 7 dias, até que a medicação oral possa ser administrada.
 - Se o paciente pode tomar medicação oral, prescrever um curso de 3 dias completos de terapia combinada com derivados de artemisinina (ACT) por via oral.
 • Avalie a evolução do paciente regularmente.

IMPORTANT

■ Prepare uma solução nova para cada administração.
 ■ Descarje qualquer solução não usada.

Este texto contém informações de referência para profissionais de saúde sobre o uso e a administração de Artesunato injetável, um medicamento para a malária grave. Não se destina a fornecer aconselhamento médico pessoal. A marca artesunato pó injetável e o logo MMV estão sujeitos a direitos de propriedade intelectual. © 2014 Medicines for Malaria Venture (MMV). Todos os direitos reservados. Este texto de referência não pode ser feita nenhuma reprodução escrita, da MMV.

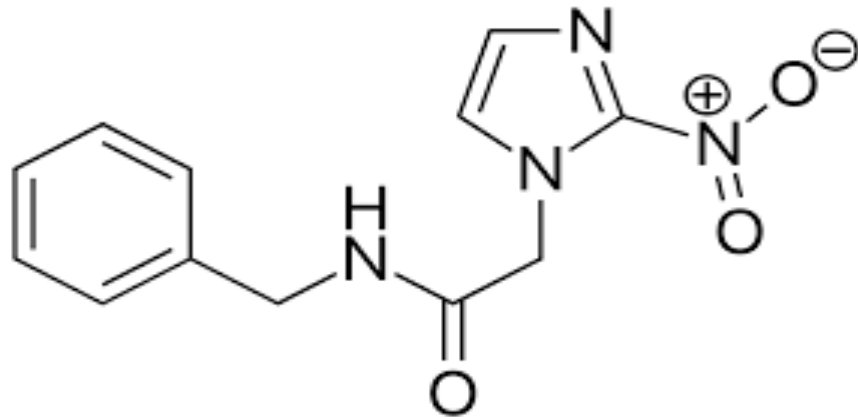
1. WHO Team on Artemisinin (ACT) Use in Treating Malaria. (2014). <http://www.who.int/malaria/teams/act/>. Accessed 16 Dec 2019.
 2. WHO. Management of Malaria. Zurich and Geneva: World Health Organization, 2015. Accessed 16 Dec 2019.

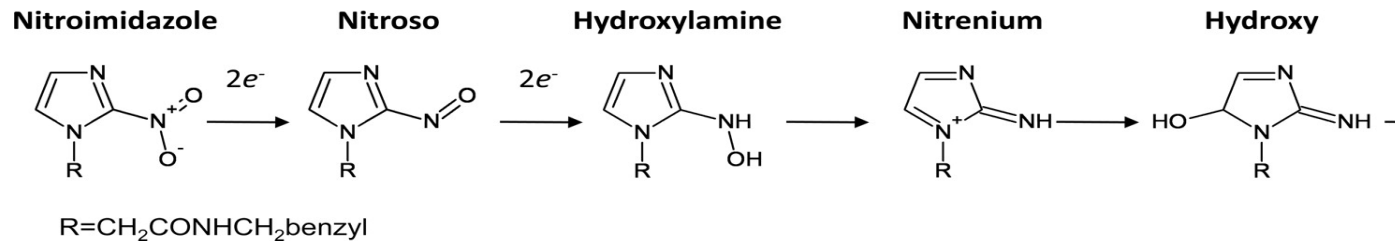
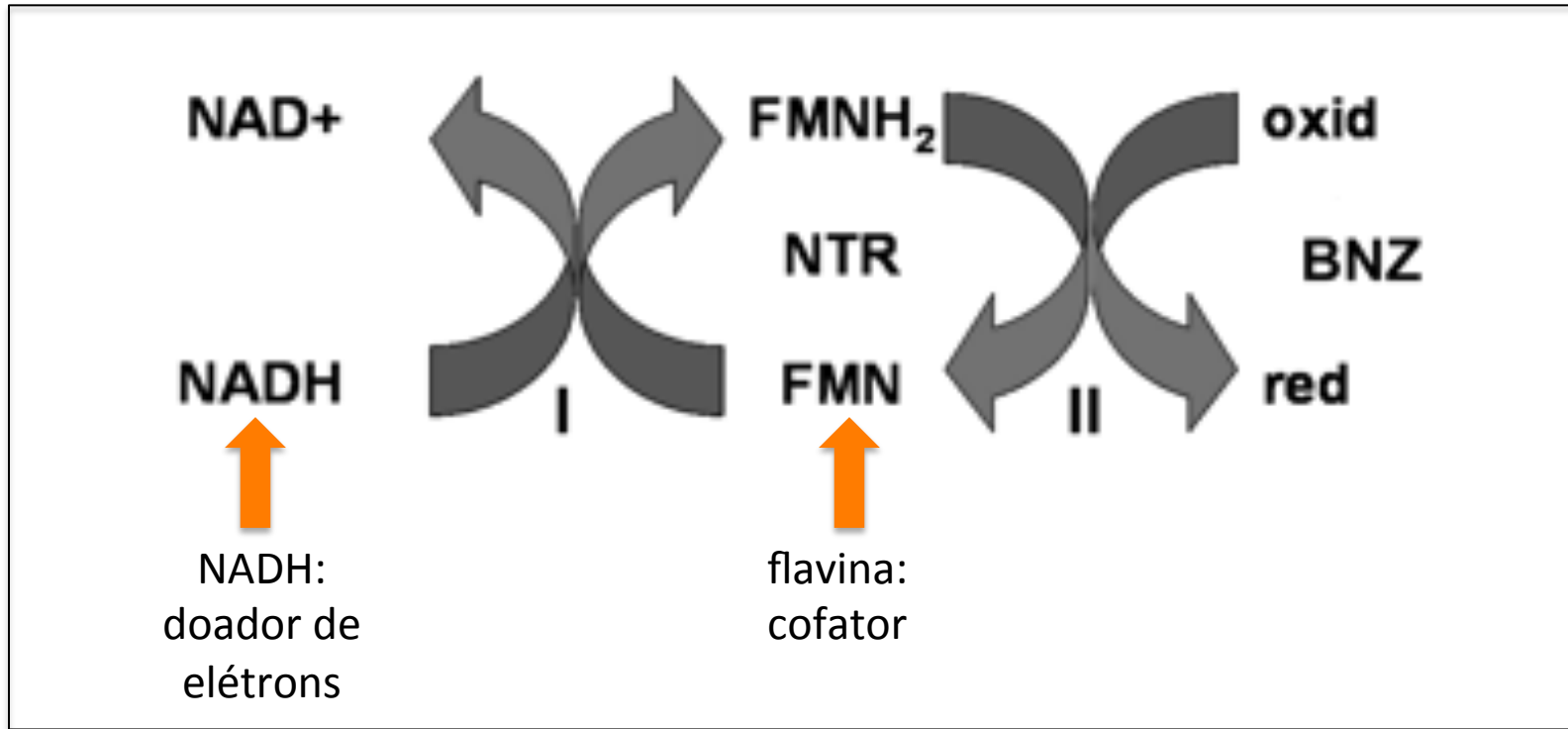
Note: 0.1 ml extra needed per dose (due to dose of 0.1 mg, at dose 14 - 20 kg).
 Dose rounded up to nearest 0.1 ml.

Fármacos utilizados para o tratamento da Doença de Chagas

Benznidazol

- Desenvolvimento a partir da descoberta do efeito da nitrofurazona
- Produzido e utilizado desde 1971





Farmacocinética

- Boa absorção oral
- $t_{1/2}$ eliminação ~ 2,5 h
- Afinidade a proteínas plasmáticas ~50%
- Bem distribuído (até placenta e tecidos fetais)
- Mínimo metabolismo hepático

Efeitos adversos

Dependentes da idade, dose e tempo de uso

- Reações de hipersensibilidade
- Efeitos GI
- Toxicidade SNC – parestesia, polineurite, excitabilidade

Indicações de uso - internacionais

- the acute phase, including neonates or infants with congenital transmission;
- reactivation of infection due to immune suppression;
- the chronic phase in patients up to 18 years old;
- women of childbearing age with *T. cruzi* infection (contraception is recommended).
- treatment should be offered to adults aged 19–50 years without advanced Chagas heart disease, and is optional for those older than 50.
- Diretrizes mudaram ao longo dos anos
 - BENEFIT – 54 centros médicos e mais de 3000 pacientes

Diretrizes MS

O **tratamento específico** deve ser realizado o mais precocemente possível quando forem identificadas a forma aguda ou congênita da doença, ou a forma crônica recente (crianças menores de 12 anos). A droga disponível no Brasil é o Benznidazol (comp. 100mg), que deve ser utilizado na dose de 5mg/kg/dia (adultos) e 5-10mg/kg/dia (crianças),

DOENÇA DE CHAGAS

divididos em 2 ou 3 tomadas diárias, durante 60 dias. O Benznidazol é contra-indicado em gestantes.

O **tratamento sintomático** depende das manifestações clínicas, tanto na fase aguda como na crônica. Para alterações cardiológicas são recomendadas as mesmas drogas que para outras cardiopatias (cardiotônicos, diuréticos, antiarrítmicos, vasodilatadores, etc). Nas formas digestivas, pode ser indicado tratamento conservador (dietas, laxativos, lavagens) ou cirúrgico, dependendo do estágio da doença.