

Índice

1	Resumo.....	2
2	Introdução.....	4
3	Etiologia e patogenia.....	4
4	Epidemiologia.....	6
5	Manifestações clínicas.....	7
6	Diagnóstico.....	9
6.1	Relação entre parasitemia e o prognóstico.....	12
7	Exames laboratoriais.....	12
8	Tratamento.....	13
8.1	Os fármacos administrados na gravidez para o combate á malária:.....	14
8.1.1	Os fármacos contra-indicados na gravidez.....	14
8.2	Os fármacos administrados nas crianças para o combate á malária.....	15
9	Prevenção da malária na gravidez.....	16
9.1	Cuidados pré-natais, procura de Serviços maternos em unidades de saúde e cuidados primários...16	
9.2	Tratamento preventivo intermitente.....	16
9.2.1	Epidemiologia das modalidades farmacológicas de prevenção.....	16
9.2.2	Esquema terapêutico alternativo.....	18
9.2.3	Outros esquemas terapêuticos em estudo.....	18
9.3	Redes Mosquiteiras impregnadas com insecticidas.....	18
9.4	Impacto das medidas de prevenção na Saúde materna dos países africanos.....	20
10	Prevenção da malária em crianças.....	21
10.1	Rápido diagnóstico e tratamento adequados.....	22
10.2	Redes Mosquiteiras tratadas com insecticidas.....	22
10.3	Pulverização residual com insecticida no interior das habitações (PRIIH).....	22
10.4	Tratamento preventivo intermitente (TPI).....	23
10.5	Quimioprofilaxia.....	23
10.6	Vacina anti-malária.....	24
11	Perspectivas Futuras.....	24
12	Bibliografia.....	26

1 Resumo

A prevenção da Malária nas regiões endémicas merece particular atenção num Mundo cujo objectivo *major* é o combate à pobreza. Globalmente, ocorrem 200 a 500 milhões de casos de malária por ano, dos quais resultam 1,5 a 2,7 milhões de mortes, 75% das quais ocorrem em crianças com idade inferior a 5 anos na África Subsariana. Cinquenta milhões de mulheres grávidas residem em zonas endémicas para a malária e estima-se que 10.000 mulheres e 200.000 crianças morram em virtude da infecção por malária transmitida durante a gravidez. Anemia materna severa, prematuridade e baixo peso ao nascer contribuem para mais de metade dessas mortes.

A malária é causada pela infecção com uma ou mais das quatro espécies de *Plasmodium*: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium vivax*, transmitidos aos humanos pela picada do mosquito *Anopheles* fêmea.

Devido aos escassos recursos financeiros da maioria dos países das zonas endémicas, a prevenção da malária torna-se um grande desafio em política de Saúde Pública. Na campanha “Roll Back Malaria” da Organização Mundial de Saúde são citadas as seguintes medidas preventivas: prevenção da picada do mosquito pelas redes mosquiteiras impregnadas com insecticida (RMIs), detecção precoce e tratamento dos casos sintomáticos e aplicação de tratamento preventivo intermitente (TPI) para crianças e mulheres grávidas. O controlo do vector através de pulverização residual com insecticida no interior das habitações (PRIH) e a utilização de larvicidas são medidas legítimas, mas, os custos, a resistência ao insecticida e o impacto ecológico são algumas das suas limitações.

Entretanto, a melhoria das condições económicas, uma maior segurança alimentar e a aposta em programas de educação sobre os métodos preventivos (ex: RMIs) nas zonas endémicas podem reduzir significativamente a miséria e a morte pela malária.

(ABSTRACT)

Malaria prevention in endemic areas merits particular attention as the world strives toward a better life for the poorest. An estimated 200-500 million cases of malaria occur annually globally, resulting in 1.5-2.7 million deaths, 75% of which occur in children younger than 5 years of age in sub-Saharan Africa. Fifty million women living in malaria-endemic areas become pregnant, and it is estimated that 10,000 women and 200,000 infants die as a result of malaria infection during pregnancy. Severe maternal anaemia, prematurity, and low birth weight contribute to more than half of these deaths.

Malaria is caused by infection with one or more of four *Plasmodium* species: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* and *Plasmodium vivax*, which are transmitted to humans via the bites of female *Anopheles* mosquitoes.

Prevention of malaria in many endemic countries is a major public health challenge largely because of limited financial resources. The preventive measures used by the World Health Organization in the “Roll Back Malaria” campaign include prevention of mosquito bites through use of insecticide-treated bed nets (ITNs), early detection and treatment of symptomatic cases and use of intermittent preventive therapy (IPT) to protect infants and pregnant women. Vector control efforts such as indoor residual spraying (IRS) and source reduction (larval control) can be undertaken, but costs, insecticide resistance and ecologic impacts are often barriers.

Meanwhile, improved economic conditions and food security, and increased education about currently available prevention methods (eg, ITN) in endemic regions could significantly reduce the misery and death caused by malaria.

2 Introdução

A Malária é uma doença reconhecida desde 1980 como uma prioridade em Saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS). [1] É uma doença causada por um protozoário (género *Plasmodium*) transmitido pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles* infectado. É a mais importante das parasitoses humanas, cuja transmissão efectiva põe em risco mais de 1 bilhão de pessoas de 103 países, onde 50 milhões de mulheres engravidam em zonas endémicas – a maioria na África Subsariana –, sendo registadas 75.000 a 200.000 mortes no período neonatal associadas à transmissão *in utero* [1 e 2] e, 1 a 3 milhões de mortes em crianças com idade inferior a cinco anos associadas à transmissão pela picada do vector. [1]

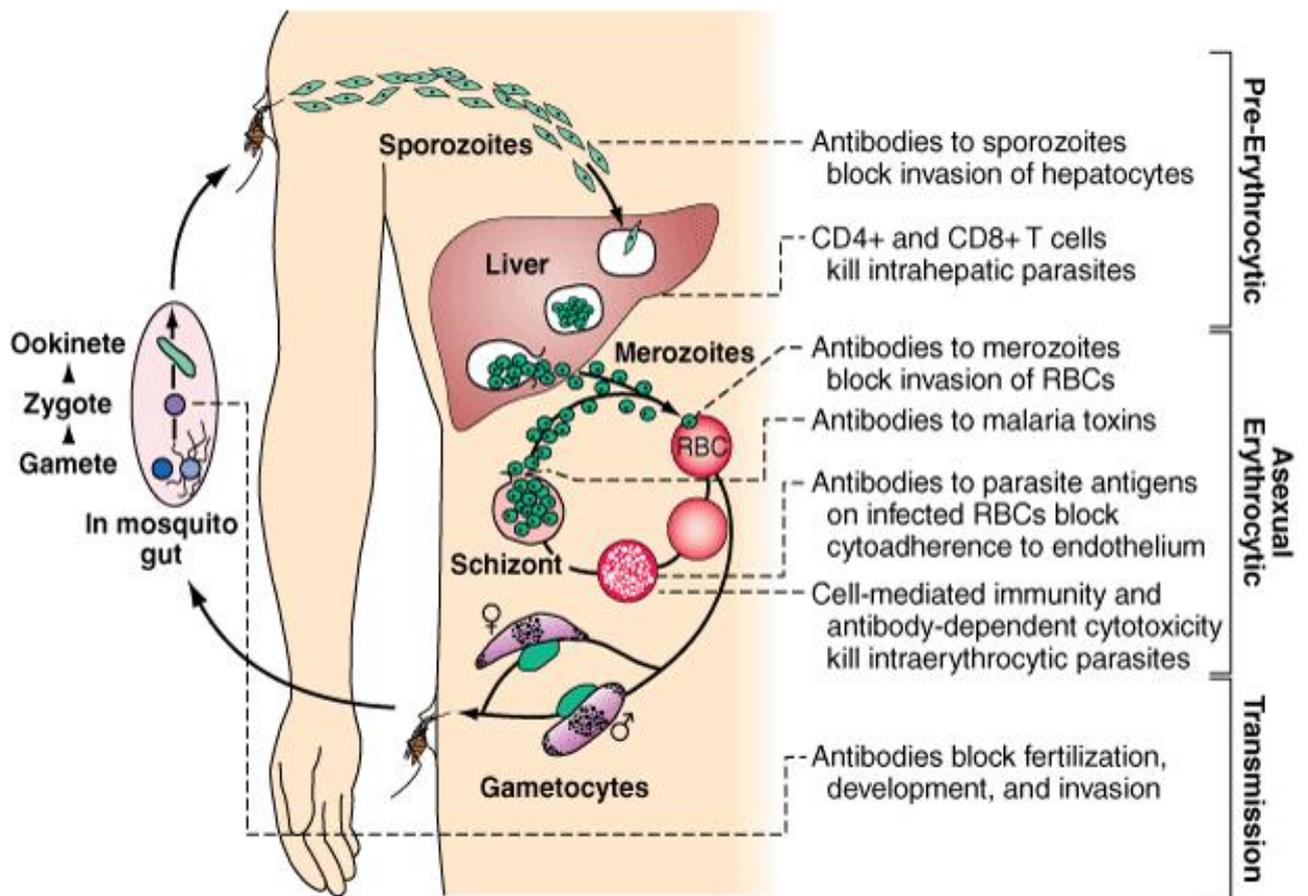
Na maioria dos países tropicais, a erradicação da malária ainda não é possível, devido á ampla distribuição dos locais de multiplicação do *Anopheles*, resultantes da inadequação de recursos, infraestruturas e programas de controlo nos países subdesenvolvidos, do grande número de pessoas infectadas e do uso de agentes anti-maláricos ineficazes. [3]

3 Etiologia e patogenia

A malária é provocada por quatro espécies do género *Plasmodium* (P.), estes são o *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*.

Os esporozoítos de *Plasmodium* são injectados na corrente sanguínea, pela picada do mosquito, da qual rapidamente migram para o fígado. No fígado formam estruturas semelhantes a quistos, que contêm milhares de merozoítos. Após a sua ruptura os merozoítos invadem os eritrócitos e utilizam a hemoglobina como nutriente. Posteriormente os eritrócitos rompem e os merozoítos invadem novos eritrócitos (fig.2).

O *Plasmodium falciparum* é a espécie de *Plasmodium* mais agressiva, pois invade simultaneamente eritrócitos de todas as idades (novos e velhos). O *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* originam formas mais atenuadas da doença, provavelmente porque invadem eritrócitos novos ou velhos e não ambos.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig.2 O ciclo de transmissão da malária, do mosquito para o ser humano. Extraído de [3].

4 Epidemiologia

A epidemiologia da malária é complexa e varia consideravelmente, mesmo dentro de áreas geográficas relativamente pequenas. [3]

A malária ocorre na maior parte das regiões tropicais do mundo, podendo observar-se a sua distribuição na tabela I. Na figura fig.3 visualizam-se as regiões cloroquina sensíveis e resistentes.

Tabela I: Distribuição mundial das espécies de *Plasmodium*

Plasmodium	África	América Central	América Sul	Ásia	Oceânia
<i>Falciparum</i>	•	•	•	•	•
<i>Vivax</i>		•	•	•	•
<i>Malariae</i>	•				
<i>Ovale</i>	•				

• representa o predomínio do *Plasmodium*.

A endemicidade tem sido definida, em termos das taxas de parasitemia ou baço palpável em crianças de 2-9 anos de idade, como áreas hipo endémicas (< 10%), mesoendémicas (11-50%), hiperendémicas (51-75%) e holoendémicas (>75%). [3]

Nas regiões holo e hiperendémicas (ex: regiões da África tropical ou da costa da Nova Guiné), onde predomina o *P. falciparum*, os habitantes são repetidamente infectados ao longo da sua vida, pelo que a morbidade e a mortalidade decorrente da malária são notáveis durante a infância. Sendo a imunidade difícil de conquistar nessas zonas, esta situação, traduz-se em infecções frequentes ao longo do ano, pelo que a transmissão se denomina - transmissão estável.

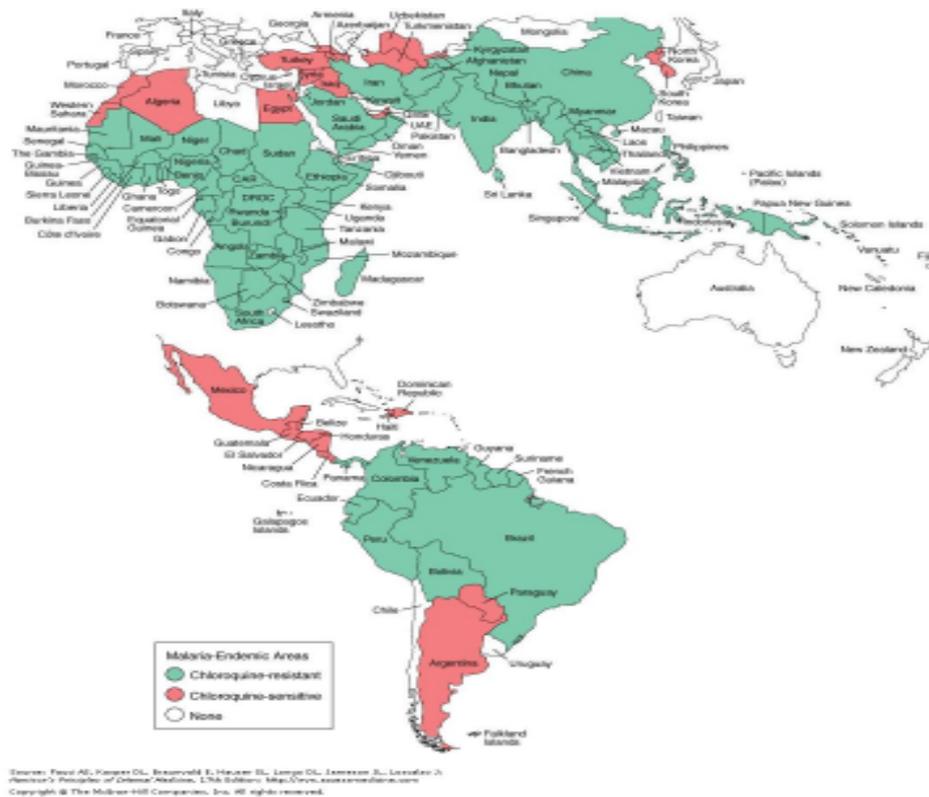


Fig.3. Países com malária endêmica na América do Sul, África, Médio Oriente, Ásia e Pacífico. A verde - zonas cloroquina resistentes. A rosa - zonas cloroquina sensíveis. Extraído de [3].

5 Manifestações clínicas

O quadro clínico é semelhante a uma doença viral, logo, os doentes apresentam inicialmente sinais e sintomas inespecíficos: cefaleias, astenia, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, hipotensão e mialgias seguidos de febre. [3]

A febre é irregular no início (na infecção por *P. falciparum* pode nunca ser regular), e a temperatura das crianças não imunes frequentemente eleva-se acima de 40°C, juntamente com taquicardia e, às vezes, delírio. [3]

Podem ocorrer frequentemente paroxismos na malária, nos quais os picos febris, tremores e calafrios ocorrem a intervalos regulares, e que sugerem infecção por *P. vivax* ou *P. ovale*. [3]

As crianças podem ainda desenvolver um quadro de convulsões febris, que podem ocorrer com qualquer um dos tipos de malária; as convulsões generalizadas associadas a coma, hipoglicémia, acidose metabólica e anemia são comuns em crianças com malária grave (doença cerebral provocada pelo *P.falciparum*), enquanto a icterícia profunda, insuficiência renal e edema pulmonar agudo são raros. [3]

A anemia e a hepatomegália são bastante comuns entre as crianças pequenas que vivem em áreas de transmissão estável, principalmente onde existe resistência do parasita à cloroquina ou a outros fármacos. [3]

Em geral, nas áreas de transmissão estável, as grávidas infectadas permanecem assintomáticas apesar do intenso acúmulo de eritrócitos parasitados na circulação placentária. [3]

Nas áreas de transmissão instável de malária, as grávidas estão propensas às infecções graves (anemia grave, hipoglicémia e edema agudo do pulmão) e estão particularmente vulneráveis à parasitemia, resultando frequentemente sofrimento fetal, prematuridade, nado morto e baixo peso fetal. Num quadro de malária grave a morte fetal é habitual. A malária congénita ocorre em menos de 5% dos recém nascidos de mães infectadas e está relacionada directamente com a densidade de parasitas no sangue materno e na placenta. [3]

A malária por *P. vivax* na gestação está também associada a baixo peso fetal (média 100 g), mas ao contrário da situação da malária por *P. falciparum*, este efeito é maior nas múltiparas do que nas primíparas. [3]

A malária durante a gravidez pode ainda influenciar o sistema imunitário durante o primeiro ano de vida do bebé. Estudos recentes revelaram ainda que crianças provenientes de placentas infectadas são mais susceptíveis de desenvolver malária nos primeiros 4 a 6 meses de vida ao contrário de crianças provenientes de placentas não parasitadas. [4]

6 Diagnóstico

O diagnóstico da malária baseia-se na demonstração das formas assexuadas do parasita, em esfregaços de sangue periférico corados. Os métodos de coloração utilizados são o Giemsa em pH 7,2, Wright, Field ou Leisman. [3]

Devem ser examinados esfregaços finos e a gota espessa. [3]

No **esfregaço sanguíneo fino** (fig.4 e 5) o nível de parasitemia é expresso como número de eritrócitos parasitados por 1000 eritrócitos ou por 200 leucócitos, sendo este dado convertido para o número de eritrócitos parasitados por mililitro. Nas áreas de elevada transmissão, a presença de até 10000 parasitas por microlitro de sangue pode ser tolerada, sem sinais ou sintomas, nos indivíduos parcialmente imunes. [3]

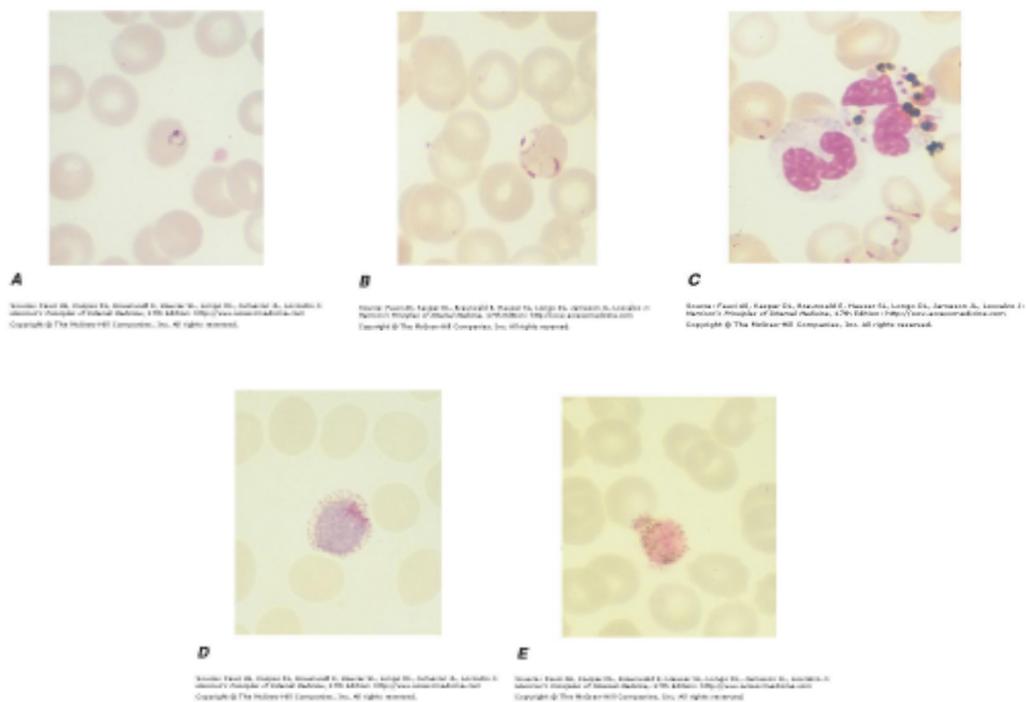


Fig.4- Esfregaços sanguíneos finos do *Plasmodium falciparum*. A - Trofozoítos jovens. B - Trofozoítos antigos. C - Pigmento nas células polimorfonucleares. D - Esquizontes maduros. E - Gametócitos fêmeas. Extraído de [3].

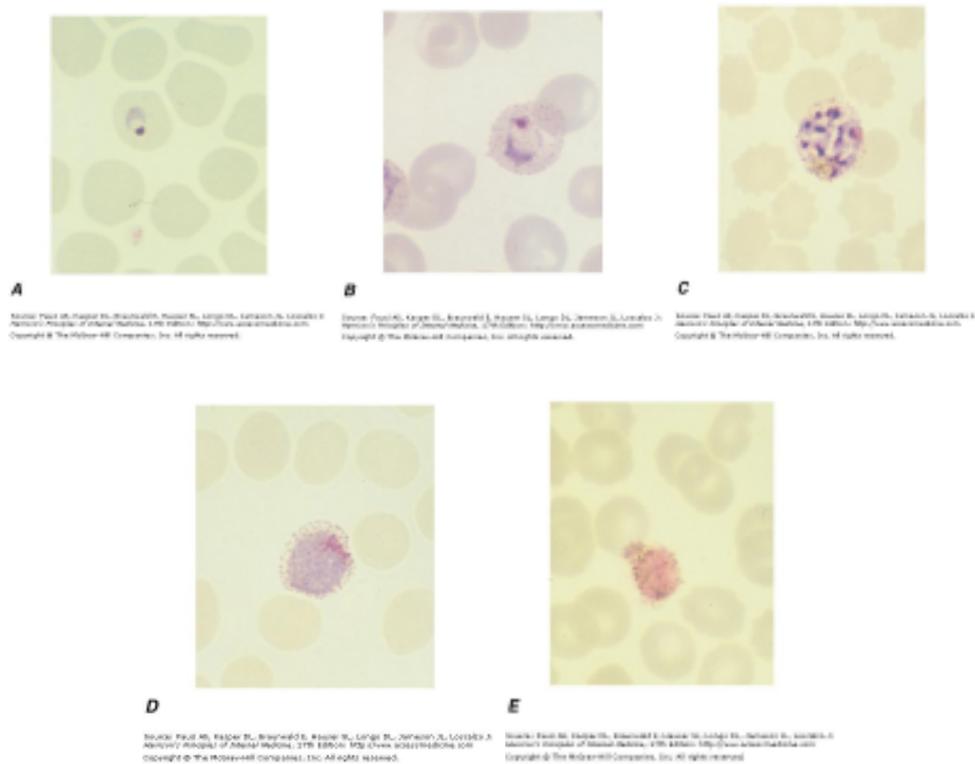


Fig.5- Esfregaços sanguíneos do *Plasmodium vivax*. A - Trofozoítos jovens. B - Trofozoítos antigos. C - Esquizontes maduros. D - Gametócitos fêmeas. E - Gametócitos machos. Extraído de [3].

Na gota **espessa** (fig.6, 7, 8 e 9) os parasitas e os leucócitos são contados, sendo que o número de parasitas por unidade de volume é calculado a partir da contagem total de leucócitos. De forma alternativa, presume-se uma contagem de leucócitos de 8000/ μ l. Deve-se contar no mínimo 200 leucócitos. [3]

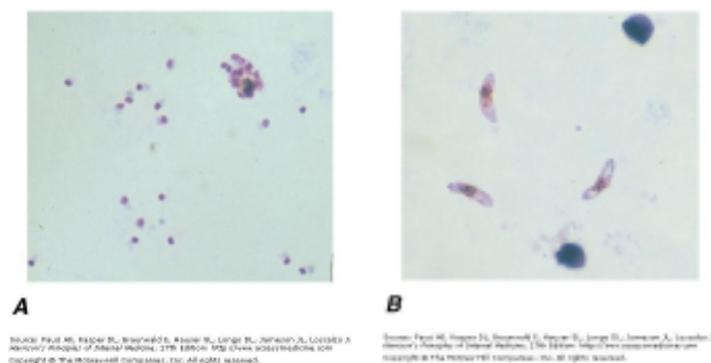


Fig.6 - Esfregaços sanguíneos em gota espessa do *Plasmodium falciparum*. A - Trofozoítos. B- Gametócitos. Extraído de [3].

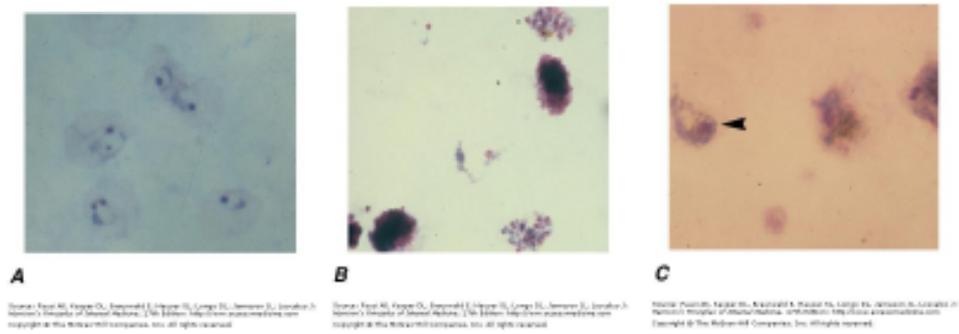


Fig.7 - Esfregaços sanguíneos em gota espessa do *Plasmodium vivax*. A - Trofozoítos. B - Esquizontes. C - Gametócitos. Extraído de [3].

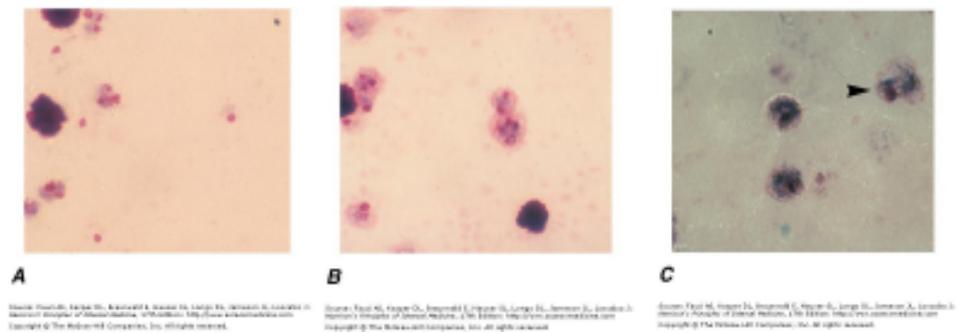


Fig.8 - Esfregaços sanguíneos em gota espessa do *Plasmodium ovale*. A - Trofozoítos. B - Esquizontes. C - Gametócitos. Extraído de [3].

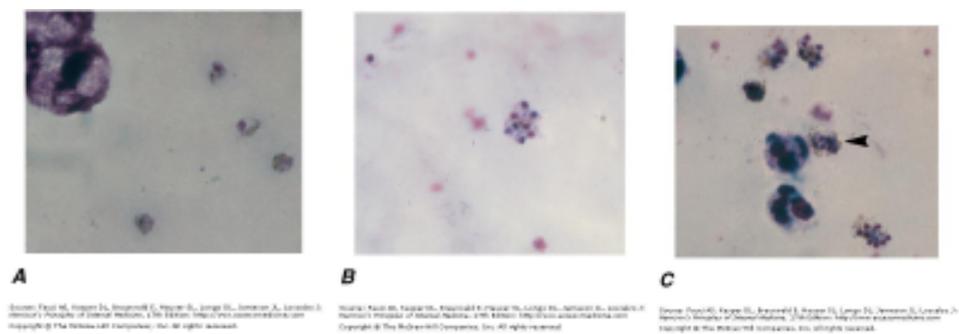


Fig.9 - Esfregaços sanguíneos em gota espessa do *Plasmodium malariae*. A -Trofozoítos. B - Esquizontes. C - Gametócitos. Extraído de [3].

6.1 Relação entre parasitemia e o prognóstico

A relação entre parasitemia e o prognóstico é complexa; em geral, os pacientes com $>10^5$ parasitas por microlitro têm um risco maior de morte, mas aqueles não imunes podem morrer com contagens bem menores e as pessoas semi-imunes tendem a tolerar níveis de parasitemia muito maiores, apresentando apenas sintomas leves. Na malária grave, um prognóstico reservado é indicado por predominância de parasitas *P.falciparum* mais maduros (ex: $> 20\%$ dos parasitas com pigmentos visíveis) no esfregaço do sangue periférico, ou pela presença de pigmento fagocitado em $> 5\%$ dos neutrófilos. Nas infecções por *P.falciparum*, os gametócitos atingem o auge uma semana após o pico de parasitas assexuados. [3]

7 Exames laboratoriais

No hemograma e bioquímica é frequente a presença de uma anemia normocítica normocrômica. A contagem de plaquetas é em geral reduzida a aproximadamente $10^5/\mu\text{l}$. [3]

Na fase aguda há aumento da velocidade de sedimentação e da proteína C reactiva. [3]

Na malária não complicada verifica-se diminuição dos níveis de antitrombina III. As concentrações plasmáticas dos electrólitos, ureia e creatinina estão normais. [3]

Na malária grave há um aumento do tempo da protrombina e da tromboplastina parcial por trombocitopenia mais intensa. Verifica-se ainda acidose metabólica, com diminuição das concentrações plasmáticas de glicose, sódio, bicarbonato, cálcio, fosfato e albumina, juntamente com elevações de lactato, ureia, creatinina e bilirrubinas conjugada e não conjugada. [3]

A sumária de urina fornece resultados normais.

No exame após colheita do líquido cefalorraquidiano (LCR), através da punção lombar, a pressão nas crianças com malária cerebral é de cerca de 160mm, e o LCR é normal ou apresenta uma discreta elevação da proteína total ($<100\text{mg/dl}$) e da celularidade ($<20/\text{células}/\mu\text{l}$). [3]

8 Tratamento

Os fármacos anti-maláricos, atendendo à sua estrutura química e /ou principal mecanismo de acção, dividem-se nos seguintes grupos [5]:

- Derivados da quinoleína – alcalóides da cinchona (quinina), derivado sintético da quinina (mefloquina), 4-aminoquinoleína (cloroquina, amodiaquina e amopiroquina), 8-aminoquinoleína (primaquina e pentaquina)
- Inibidores da redutase do ácido fólico – incluindo diaminopirimidinas (pirimetamina) e biguanidas (proguanil)
- Derivados da artemisina (artesanato e artemeter),
- Naftoquinonas (atovaquona) e antibióticos (tetraciclina, doxiciclina e clindamicina). [5]

A cloroquina promove a supressão e a quimioprofilaxia da malária ligeira e moderada nas zonas cloroquino-sensíveis. Os fármacos que promovem a supressão e a quimioprofilaxia da malária ligeira, moderada e grave nas zonas cloroquino-resistentes são: quinina, atovaquina/proguanil, mefloquina, primaquina e artesunato de sódio.

8.1 Os fármacos administrados na gravidez para o combate á malária:

Os fármacos administrados na gravidez para o combate á malária são [6]:

1. **Cloroquina** – é bastante seguro e eficaz nas zonas sensíveis à cloroquina.

Posologia e modo de administração [6]:

- 1º dia - 1ª dose 600mg cloroquina (base). 2ª dose 6h depois 300mg cloroquina (base);
- 2º e 3º dia – uma toma única de 300mg cloroquina (base).

Na infecção por *P. vivax* ou *P. ovale* aplica-se o esquema terapêutico mencionado acima e deverá ainda proceder-se á toma semanal de uma dose de 300mg de cloroquina até ao dia do parto, com o intuito de prevenir as recorrências.

2. **Quinina + clindamicina** – os fármacos são seguros, baratos e eficazes em zonas resistentes á cloroquina. Estes fármacos são bastante eficazes em infecções provocadas pelo *P.falciparum*.

Posologia e modo de administração [6]: dose 650mg de quinina de 8h/8h durante 3 a 7 dias em associação com a clindamicina.

8.1.1 Os fármacos contra-indicados na gravidez

Os fármacos contra-indicados na gravidez são [6]:

- **mefloquina** (apenas no primeiro trimestre);
- **doxiciclina, tetraciclina e primaquina** (sendo estes dois últimos também contra-indicados durante a amamentação).

8.2 Os fármacos administrados nas crianças para o combate á malária

Os esquemas terapêuticos a aplicar nas crianças são apresentados na Tabela II [7-11]:

Tabela II: tratamento da malária em crianças.

Fármacos	Mecanismo de Acção	Posologia	Efeitos Adversos	Contra-indicações
Cloroquina	Faz a ligação e inibição do DNA e RNA polimerase; Interfere com o metabolismo da Hb utilizada pelos parasitas; Inibe os efeitos da Pgs.	Dose inicial 10mg base/kg Seguida de 2 Doses de 6h-6h 5mg/base/ Kg (durante 2 dias se crise aguda)	Ocular: retinopatia AC: hipotensão, cardiomiopatia e alterações no ECG. SN: cefaleias, astenia. GI: náuseas, vômitos, diarreia. Hemato: trombocitopenia, anemia.	Hipersensibilidade á cloroquina; psoríase; alterações visuais.
Quinina	Inibe a replicação e transcrição do DNA do <i>Plasmodium</i> .	30mg/kg/dia, 8h/8h durante 3-7 dias em associação com outro fármaco. Dose máxima 2g/dia.	Ocular: distúrbios visuais, atrofia óptica AC: síncope, taquicardia ventricular, angina e distúrbios de condução. AP: dispneia SN: febre, cefaleias, astenia GI: náuseas, vômitos, diarreia, hepatite. Hemato: trombocitopenia, hemólise, coagulação disseminada intravascular, leucopenia, púrpura trombocitopénica.	Hipersensibilidade ao quinino; púrpura trombocitopénica.
Mefloquina	Destrói a forma eritrócitária assexuada do <i>Plasmodium</i> .	Crianças com peso 15-45kg: devem tomar uma dose única, 250mg por cada 10kg de peso corporal. Crianças com peso > 45kg a dose total 1000mg. A dose inicial 500mg repetida 6-8h depois	AC: hipotensão, bradicardia, síncope, palpitações, taquicardia. AP: dispneia. SN: cefaleias, astenia, ansiedade, confusão, ataques de pânico. GI: náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia. Hemato: trombocitopenia, anemia.	Hipersensibilidade á mefloquina; convulsões; história psiquiátrica; insuficiência renal e hepática.
Primaquina	Activo contra formas exo-eritrocíticas do <i>Plasmodium</i> . Interfere com o DNA do <i>Plasmodium</i> . Diminui o transporte dos gametócitos.	0.3mg base/kg/dia durante 14 dias (dose máx. 15mg/dia) Ou 0.9mg base/kg durante 8 semanas (dose máx. 45mg base/kg)	AC: arritmias e hipertensão. AP: dispneia. SN: cefaleias. GI: náuseas, vômitos. Hemato: anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitose.	Deficiência de G6PD; artrite reumatóide; associado a outros fármacos que promovam a depressão da medula óssea.
Artesunato de sódio	Produce radicais livres que destroem as proteínas do <i>Plasmodium</i> . Actua em todas as etapas do ciclo intra-eritrocítico do <i>Plasmodium</i> .	Tratamento durante 5 a 7 dias. 1º dia 4mg/kg, 2º e 3º dia 2mg/kg e 4º e 7º dia 1mg/kg. Deverá ainda ser associado a outro fármaco (ex:clindamicina)	AC: hipotensão, bradicardia, síncope, palpitações, taquicardia. AP: dispneia. SN: cefaleias, astenia, ansiedade, confusão, ataques de pânico. GI: náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia. Hemato: trombocitopenia, anemia.	Hipersensibilidade ao artesunato; insuficiência renal e hepática.

Legenda: Hb-hemoglobina; Pgs- prostaglandinas; AC- aparelho circulatório; AP- aparelho pulmonar;

SN- sistema nervoso; GI- gastrointestinais; Hemato-hematologia.

9 Prevenção da malária na gravidez

Métodos eficazes hoje disponíveis para prevenção da malária nas grávidas são:

- 1- Cuidados pré-natais e a procura Serviços maternos em unidades de saúde e cuidados primários
- 2- Tratamento preventivo intermitente (farmacológico)
- 3- Mosquiteiros tratados com insecticidas

9.1 Cuidados pré-natais, procura de Serviços maternos em unidades de saúde e cuidados primários

Os elementos essenciais do programa de cuidados pré-natais devem incluir **diagnóstico da malária**, realização de **ecografia** (4-4 semanas) para avaliar o crescimento fetal, **perfil biofísico fetal** a partir das 28 semanas de gestação (sempre que se verifique atraso de crescimento intra-uterino ou patologia subjacente materna deverá proceder-se á avaliação antes das 28 semanas). Quando disponível e necessário, proceder ao tratamento com anti-maláricos que sejam seguros e eficazes na gravidez [2].

9.2 Tratamento preventivo intermitente

9.2.1 Epidemiologia das modalidades farmacológicas de prevenção

O primeiro tratamento preventivo implementado em África surgiu nos anos 50. Este consistia, na África Ocidental, na administração semanal ou bimensal de cloroquina, e da dapsona-pirimetamina ou a sulfadoxina-pirimetamina na África Oriental [1].

Esta profilaxia era bastante eficaz prevenindo o baixo peso fetal, anemia e parasitemia placentar [12, 13].

Devido ao aumento da resistência dos parasitas e à baixa adesão das doentes, estas estratégias de prevenção rapidamente entraram em desuso. [1]

Em 1998 foi proposto, e finalmente implementada em 2004, a substituição da quimioprofilaxia pelo **tratamento preventivo intermitente (TPI)** [14], consistindo na administração de uma única dose de um anti-malárico eficaz, pelo menos duas vezes, durante a gravidez. [1]

O fármaco a administrar, recomendado pela Organização Mundial de Saúde, é a **sulfadoxina-pirimetamina (SP)**. Este fármaco tem uma alta eficácia, longa semi-vida, baixo custo e boa segurança [14].

Embora a Organização Mundial de Saúde tenha recomendado o **TPI** a todas as grávidas [14], estudos revelaram que é apenas vantajoso administra-lo às primas e múltiparas (mas com apenas 2 gestações devido ao alto risco de morbidade e ausência de efeito benéfico sob a anemia gestacional e o baixo peso fetal) [15].

No primeiro trimestre de gravidez a prevenção consiste apenas no uso de redes mosquiteiras impregnadas com insecticidas (RMII) [16]. Nesta fase os fármacos anti-maláricos são contra-indicados devido à toxicidade fetal e ao seu efeito sinérgico e aditivo com os insecticidas das redes mosquiteiras. [16 e 18].

No segundo trimestre de gravidez administra-se duas doses de sulfadoxina-pirimetamina, sendo a segunda dose, pelo menos, um mês após a primeira [14] em mulheres infectadas e não infectadas com malária. Neste período há maior crescimento fetal [19] e também maior risco de sequelas da malária logo a administração SP será crucial de modo a obter uma maior protecção [18 e 20] .

Caso a primeira dose não se concretize no segundo trimestre, é aconselhável a administração da sulfadoxina-pirimetamina no último mês da gestação, pois não há contra-indicação da

administração perto do parto. Pelo contrário, este procedimento foi ressaltado pelos autores Van EijK e Filler et al como muito protector e mais eficaz [21 e 22].

Em grávidas com co-infecção HIV, os estudos demonstraram uma maior eficácia na administração de três ou mais doses de sulfadoxina-pirimetamina. [22, 23, 24]. Apesar da eficácia e segurança de três ou mais doses, ainda está a ser estudada em mulheres HIV-negativas e HIV-positivas.

9.2.2 Esquema terapêutico alternativo

Em caso de insucesso da sulfadoxina-pirimetamina, deve-se manter o mesmo modo de administração substituindo-a apenas por mefloquina (15mg/kg) [25].

A mefloquina é o fármaco de primeira linha mas tem um valor comercial um pouco mais elevado e a primeira dose provoca diversos efeitos adversos, tais como, vômitos, náuseas e tonturas; no entanto, ainda é a melhor opção, pois apresenta características semelhantes á SP (eficácia, longa semi-vida, segurança, fácil administração). [26-29].

9.2.3 Outros esquemas terapêuticos em estudo

- 1- Sulfadoxina-pirimetamina + amodiaquina;
- 2- Sulfadoxina-pirimetamina + azitromicina (desvantagem: resistência ao pneumococos);
- 3- Cloroproguanil-dapsona;

9.3 Redes Mosquiteiras impregnadas com insecticidas

A estratégia direccionada ao controlo do vector mais eficaz e disponível nos países africanos é a aplicação de Redes Mosquiteiras impregnadas com insecticidas (RMIs). Segundo o programa Objectivos de Desenvolvimento do Milénio (Millennium Development Goals), Parceiros da Luta pela Erradicação da Malária (Roll Back Malária partnership) e as iniciativas do Presidente dos EUA (US President malaria Iniciativa), em 2010 prevê-se que as redes mosquiteiras impregnadas com

insecticidas venham a abranger 80% das crianças e mulheres grávidas africanas [12,30,31]. Este programa considera também que a protecção individual é sem dúvida uma das prioridades, nestes grupos em que há prevalência de alta mortalidade e morbidade.

As RMII s são impregnadas numa diluição composta por água e organofosforado piretróide; este apresenta uma baixa toxicidade por contacto no ser humano mas uma alta toxicidade nos mosquitos. As RMIIs devem ser retratadas de 6 em 6 meses e não devem ser lavadas durante esses períodos pois reduzirá a quantidade do insecticida.

Alguns países Africanos e Asiáticos não suportam os custos das RMIIs e em alternativa são utilizados tecidos de saris antigos (Ásia), musselina ou algodão fino (na Etiópia) ou ainda cortinas de portas e janelas e tratadas exactamente da mesma maneira com insecticida.

Mecanismo de acção das RMII s:

Os mosquitos alimentam-se habitualmente á noite e são atraídos ao ser humano através do ar expirado e pelo odor da superfície corporal. Sendo assim, se as redes mosquiteiras não forem impregnadas com insecticidas os mosquitos continuariam a procurar um buraco ou um lugar onde o membro inferior ou superior se encontrasse em contacto com a rede mosquiteira, permitindo deste modo a picada. Com a utilização dos RMIIs isto não acontece pois assim que o mosquito toca na RMIIs morre ou afasta-se. [32,33]. Logo, as RMIIs promovem por um lado a morte directa do mosquito e, por outro, a diminuição da sua semi-vida, desenvolvimento e transmissão. [34 - 44].

Estudos realizados na Tanzânia revelaram que após a introdução da utilização diária de redes mosquiteiras não tratadas (RMNT s), 75% da população encontrava-se protegida e estima-se que com a introdução dos RMII s a protecção alcançará 90% a 95% da população [45]. Apesar desta medida, o grau de protecção contra vectores africanos apenas será possível com a contribuição da alteração dos hábitos da comunidade de modo a permitir a supressão da transmissão, porque pelo

menos 10% da exposição ocorre durante a noite mas fora do domicílio, locais onde as RMII s não têm acesso [46,47].

As redes mosquiteiras impregnadas com insecticidas diminuem o número de casos de malária e as taxas de mortalidade em mulheres grávidas. As mulheres grávidas devem utilizá-los o mais cedo possível, e o seu uso deve ser encorajado durante toda a gravidez e o período puerperal. [48] Um estudo realizado no Quênia, numa zona de grande transmissão, demonstrou que uma mulher grávida protegida com RMII todas as noites durante as suas quatro primeiras gestações promoveu uma redução de 25% do número de bebés prematuros e de baixo peso neonatal.

9.4 Impacto das medidas de prevenção na Saúde materna dos países africanos

Estudos realizados no Uganda [29] revelaram que sendo a malária uma complicação da gravidez motivou as mulheres para a participação no programa de prevenção [49,50], aderindo às duas tomas de Sulfadoxina - pirimetamina (SP) e à frequência das consultas neo-natais.

Devido à grande adesão, observou-se uma diminuição, nas unidades de saúde das zonas urbanas, dos episódios de malária, anemia, parasitemia e baixo peso fetal em mulheres grávidas. O grupo de grávidas que mais aderiu ao tratamento foram as adolescentes e as primíparas pois são estas que mais frequentam as unidades de saúde por apresentarem mais dúvidas e receios da gravidez do que as multíparas. [1]

Também se verificou uma maior adesão à primeira dose porque o acesso à comunidade foi facilitado pelas visitas ao domicílio por trabalhadores de saúde materna e acções de divulgação promovida pelos adolescentes [1]. Mais de 65% das grávidas que recorreram às consultas neonatais receberam pelo menos uma dose, porém, menos de 40% terminaram o tratamento [51]. A maioria das mães declararam ter recebido cuidados neonatais das unidades de saúde, contudo, aproximadamente 60% realizaram o parto fora destas unidades.

Apenas 30% das mulheres dormiram sob mosquiteiros tratados com insecticidas e 36,2% receberam uma ou duas doses de SP como tratamento preventivo intermitente, e apenas 13% usufruíram de ambas as medidas. [51]

Em contrapartida, 6 anos após a introdução do TPI no Uganda, constatou-se que menos de 5% das grávidas nas zonas rurais tiveram acesso ao tratamento, não sendo atingidos os objectivos promovidos pelo Programa *Roll Back Malaria*. [51]

Estes resultados são idênticos a outros estudos realizados noutras regiões do continente africano. Como por exemplo, num estudo hospitalar, no Quénia, também 6 anos após a implementação do tratamento, verificou-se que 43,3% receberam uma dose e 23,7% duas. No Malawi, em zona urbana, 45,1% receberam uma dose e 30,6% duas doses (estudo hospitalar); por outro lado, em zona rural, 75,7% receberam uma dose e 43,7 duas ou mais doses (estudo da comunidade rural); Nos registos nacionais de estatística do Malawi, em 2001, 67,5% das grávidas receberam uma dose e 29,3% duas ou mais doses. [51]

10 Prevenção da malária em crianças

As medidas de prevenção disponíveis são:

1. Rápido diagnóstico e tratamento adequado;
2. Redes mosquiteiras impregnadas com insecticidas (RMII);
3. Pulverização residual com insecticida no interior das habitações (PRIIH);
4. Tratamento preventivo intermitente (TPI);
5. Quimioprofilaxia;
6. Vacina anti-malária.

10.1 Rápido diagnóstico e tratamento adequados

Deve-se proceder ao rápido diagnóstico com os métodos citados no capítulo 6. O tratamento adequado, conforme a zona endémica sensível ou resistente á cloroquina, deve ser administrado segundo o esquema terapêutico mencionado na tabela II.

10.2 Redes Mosquiteiras tratadas com insecticidas

Tal como mencionado no ponto 9.3. a estratégia direccionada ao controlo do vector mais eficaz e disponível nos países africanos são as Redes Mosquiteiras impregnadas com insecticidas (RMII). Todas as crianças deveram dormir sob RMII de modo a obter uma protecção durante o período de maior transmissão, a noite.

10.3 Pulverização residual com insecticida no interior das habitações (PRIIH)

A PRIIH consiste quer na pulverização de paredes e superfícies interiores, quer na nebulização/pulverização espacial, com insecticidas de elevada semi-vida (diversos meses de duração, dependendo do fabricante), tendo como função a morte do mosquito por contacto com a superfície ou com o meio.

Para que esta medida tenha grande eficácia [52], pelo menos 70% das habitações terão que ser alvo da mesma.

A PRIIH conjuntamente com o RMII contribuiu grandemente para redução da incidência da malária, na África Oriental (Eritreia, programa *Roll Back Malaria*), em 84%, de 2000 a 2004.

10.4 Tratamento preventivo intermitente (TPI)

Existem vários esquemas TPIs em vigor, entre eles destacam-se:

- TPIs com SP administrado às crianças, 3 doses (aos 3, 4 e 9 meses de idade), implementado em Moçambique, Tanzânia e Gana.

Em Moçambique estudos revelaram que um ano após a administração da SP verificou-se uma redução da infecção nas crianças de 22% e de 19% nas hospitalizações [52]. Na Tanzânia e no Gana houve uma redução significativa de 36% da infecção em crianças com 2 anos de idade e 25% em crianças com 15 meses de idade.

- TPIs com Artesunato + SP, 3 doses (0,1 e 2 meses) foi administrado a crianças com idades compreendidas entre 2-59 meses de idade, implementado no Senegal, permitiu uma redução de 86% os episódios de malária durante 13 semanas de *follow-up*. [52]

Ambos os esquemas terapêuticos são bem tolerados pelas crianças. Apenas algumas crianças apresentaram vômitos como efeitos adversos após a segunda ou terceira dose do TPI implementado no Senegal.

10.5 Quimioprofilaxia

As crianças provenientes de mães expatriadas, que se deslocam para zonas endémicas da malária deverão receber profilaxia à nascença [3]

A profilaxia com cloroquina revela-se bastante eficaz nos países não resistentes á cloroquina, pois verificou-se que a administração de cloroquina como medida profiláctica no Sri Lanka reduziu em 62,2% o absentismo escolar causado pela malária. [52]

A profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazole é eficaz na prevenção da malária em crianças anémicas. [52]

10.6 Vacina anti-malária

Existe a promessa de uma ou mais vacinas. Joe Cohen [53], em 2008, refere que a vacina anti-malária entrou para os anais da história quando a revista médica *The Lancet* publicou os resultados de um estudo clínico que comprovou a sua eficácia durante, pelo menos, 18 meses, na redução da malária crónica em 35 % e da malária grave em 49 %, num estudo que envolveu cerca de 2000 crianças moçambicanas e, se tudo correr bem, esta vacina poderá ser aprovada já em 2011-2012.

[53]

11 Perspectivas Futuras

- *Medidas mínimas de saneamento básico* para evitar o surgimento de fontes propícias ao desenvolvimento de mosquitos principalmente a partir das águas pluviais e das modificações ambientais; [52]
- *Medidas de melhoria das condições de vida*, através da informação, educação e comunicação, a fim de provocar mudanças de atitude da população em relação aos factores que facilitam a exposição à transmissão; [52]
- *Medidas de combate às larvas*, através de controlo biológico (óleos biodegradáveis, toxinas e peixes). Devido à extensão das bacias hidrográficas existentes nas áreas endémicas e ao risco de contaminação ambiental com larvicidas químicos, esta estratégia tem sido pouco aplicada. Mais recentemente tem sido proposto o controlo biológico de larvas, para pequenos reservatórios de água, utilizando o *Bacillus thuringiensis* variante *israelensis*, e óleos biodegradáveis. No entanto, para grandes volumes de água, mais recentemente tem-se usado peixes devoradores de larvas de mosquito (*Gambusia affinis*); [52]

- Promoção da confecção de redes mosquiteiras impregnadas com insecticidas de longa duração;
- Promoção de uma atitude mais eficaz da saúde pública de modo a alertar e motivar a população para os riscos da malária e benefício da **TPI**;
- Identificar métodos para aumentar o acesso ao tratamento preventivo intermitente e aos mosquiteiros tratados com insecticidas, principalmente nas zonas rurais;
- Promoção de estudos que determinem a dosagem óptima e o número de tomas no **TPI**;
- Promoção de estudos que determinem os efeitos adversos/colaterais do **TPI**;
- Necessidade de mais esquemas alternativos farmacológicos devido às rápidas resistências e ainda à presença de co-infecções;
- Introdução de uma vacina anti-malária eficaz, dentro de aproximadamente quatro anos, nos programas de vacinação nacionais dos países endémicos.

12 Bibliografia

1. Valérie Briand, Gilles Cottrell, Achille Massougbodji and Michel Cot: **Intermittent preventive treatment for the prevention of malaria during pregnancy in high transmission areas.** *Malaria journal*, 2007, 6:160.
2. Peter A. Chedrauí, Johanna Daily, Blair J. Wylie: **Malaria in pregnancy.** *Uptodate*, September 2008, 16.3.
3. Anthony S. Fauci , Eugene Braunwald , Dennis L. Kasper , Stephen L. Hauser , Dan L.Longo , J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo : **Harrison's Principles of Internal Medicine**, 17th Edition, Part 7, September 2008, section 18:203.
4. Le Hersan JY, Cot M, Personne P, Fievet N, Dubois B, Beyeme M, Boundin C, Deloron P:**Maternal placental infection with *Plasmodium falciparum* and malaria morbidity during the first 2 years of life.** *Am J Epidemiol* 1997, 146:826-831.
5. Walter Osswald, Serafim Guimarães: **Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas.** Porto Editora, Janeiro 2006,4ª edição.
6. Karin Leder, Peter F Weller: **Treatment of malaria.** *UptoDate*, September 2008, 16.3.
7. Wyler, DJ: **Malaria Chemoprophylaxis for the Traveler.** *N Engl J Med* 1993; 329:31.
8. Schulbe, DE. : **Quinine Ban Signals Change for Pharmacists.** *Pharmacy Today* 1995; 1:6.
9. Fryauff, DJ, Owusu-agyei, S, Utz, G, et al.: **Mefloquine Treatment for uncomplicated Falciparum Malaria in Young Children 6-24 months of Age in Northern Ghana.** *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 224.
10. Lynk, A. Gold, R.: **Review of 40 Children with Imported Malaria.** *Pediatric Infect Dis J* 1989; 8:745.
11. McIntosh, HM, Olliaro, P.: **Treatment of uncomplicated malaria with artemisinin derivatives. A systematic review of randomized controlled trials.** *Med Trop (Mars)* 1998; 59:883.
12. Garner P, Gulmezoglu A: **Drugs for preventing malaria-related illness in pregnant women and death in the newborn.** *Cochrane Database Syst Rev* 2003, I: CD000169

13. Cot M, Deleron P: **Malaria prevention strategies.** *Br Med Bull* 2003, 67:137-148
14. WHO: **A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the Africa prevention and control during pregnancy in the Africa Region.** *World Health Organization, Geneva* 2004. AFR/MAL/04/01
15. Mbaye A, Richardson K, Balajo B, Dunyo S, Shulman C, Milligan P, Greenwood B, Walraven G: **A randomized, placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine Gambian multigravidae.** *Trop Med Int Health* 2006, 11:992-1002.
16. Cottrell G, Mary JY, Barro D, Cot M: **Is malarial placental infection related to peripheral infection at any time of pregnancy.** *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:1112-1118.
17. Njagi J, Magnussen P, Estambale B, Ouma J, Mugo B: **Prevention of anaemia in pregnancy using insecticide-treated bed nets and sulfadoxine-pyrimethamine in a highly malarious area on Kenya: a randomized controlled trial.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003, 97: 277-282.
18. Gamble C, Ekwaru J, Kuile F: **Insecticide-treated nets for preventing malaria in pregnancy.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003755.
19. Moor Keith L: **The fetal period.** In *The developing human: Clinically oriented embryology, London* 1988, Fourth edition. Saunders WB.
20. McGready R, Davison B, Stepniewska K, Cho T, Shee H, Brockman A, Udomsangpetch R, Looareesuwan S, White N, Meshnick S, Nosten F: **The effects of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission.** *Am J Trop Med Hyg* 2004, 70:398- 407.
21. Van Eijk A, Ayisi J, ter Kuile F, Otieno J, Misore A, Odondi J, Rosen D, Kager P, Steketee R, Nahlen B: **Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in western Kenya: a hospital based study.** *Trop Med Int Health* 2004, 9:351-360.

22. Filler S, Kazembe P, Thigpen M, Macheso A, Parise M, Newman R, Steketee R, Hamel M: **Randomized Trial of 2-Dose versus Monthly Sulfadoxine-Pyrimethamine Intermittent Preventive Treatment for Malaria in HIV-Positive and HIV-Negative Pregnant Women in Malawi.** *J Infect Dis* 2006, 194:286-293.
23. Parise M, Ayisi J, Nahlen B, Schultz L, Roberts J, Misore A, Muga R, Oloo A, Steketee R: **Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in a area of Kenya with high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection.** *Am J Trop Med Hyg* 1998, 59: 813-822.
24. Verhoeff F, Brabin B, Chimsuku L, Kazembe P, Russell W, Broadhead R: **An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxinepyrimethamine Treatment in pregnancy on parasite clearance and risk of low birth weight in rural Malawi.** *Ann Trop Med Parasitol* 1998, 92:141-150.
25. National Institutes of Health USA: **Intermittent preventive treatment during pregnancy in Benin: a randomized, open, and equivalent trial comparing sulfadoxine-pyrimethamine with mefloquine.** *National Institutes of Health USA, 2006* [<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00274235>].
26. Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L: **Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy.** *Am J Trop Med Hyg* 1998, 58:17-21.
27. Phillips-Howard P, Steffen R, Kerr L, Vanhauwere B, Schildknecht J, Fuchs E, Edwards R: **Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy.** *J Travel Med* 1998, 5:121-126.
28. Nosten F, ter Kuile F, Maelankiri L, Chongsuphajaisiddhi T, Nopdonrattakoon L, Tangkitchot S, Boudreau E, Bunnag D, White N: **Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study.** *J Infect Dis* 1994, 169:595-603.
29. Mbonye A. K., Bygberg I C, Magnussen P: **Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a new delivery system and its effects on maternal health and pregnancy outcomes in Uganda.** *Bulletin of the world Organization* 2008: 86.

30. **Millennium Project** Final report to United Nations Secretary General. *London/Sterling VA: United Nations, 2005*, 356 p.
31. **The US President's Malaria Initiative**. *Lancet, 2006*, 368: 1.
32. Smith DL, Dushoff J, Snow RW, Hay SI: **The entomological inoculation rate and *Plasmodium falciparum* infection in African children**. *Nature, 2005*, 438: 492–495.
33. Smith TA, Leuenberger R, Lengeler C: **Child mortality and malaria transmission intensity in Africa**. *Trends Parasitol, 2001*, 17: 145–149.
34. Hawley WA, Phillips-Howard PA, ter Kuile FO, Terlouw DJ, Vulule JM, et al.: **Community-wide effects of permethrin-treated bed nets on child mortality and malaria morbidity in western Kenya**. *Am J Trop Med Hyg, 2003*, 68: 121–127.
35. Binka FN, Indome F, Smith T: **Impact of spatial distribution of permethrin-impregnated bed nets on child mortality in rural Northern Ghana**. *Am J Trop Med Hyg, 1998*, 59: 8085.
36. Gimnig JE, Kolczak MS, Hightower AW, Vulule JM, Schoute E, et al.: **Effect of permethrin-treated bed nets on the spatial distribution of malaria vectors in western Kenya**. *Am J Trop Med Hyg, 2003*, 68: 115–120.
37. Gimnig JE, Vulule JM, Lo TQ, Kamau L, Kolczak MS, et al.: **Impact of permethrin-treated bed nets on entomologic indices in an area of intense year-round malaria transmission**. *Am J Trop Med Hyg, 2003*, 68: 16–22.
38. Hii JLK, Smith T, Vounatsou P, Alexander N, Mai A, et al.: **Area effects of bed net use in a malaria-endemic area in Papua New Guinea**. *Trans R Soc Trop Med Hyg, 2001*, 95: 7–13.
39. Howard SC, Omumbo J, Nevill CG, Some ES, Donnelly CA, et al.: **Evidence for a mass community effect of insecticide treated bed nets on the incidence of malaria on the Kenyan coast**. *Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000*, 94: 357–360.

40. Maxwell CA, Msuya E, Sudi M, Njunwa KJ, Carneiro IA, et al.: **Effect of community-wide use of insecticide-treated nets for 3–4 years on malarial morbidity in Tanzania.** *Trop Med Int Health*, 2002, 7: 1003–1008.
41. Killeen GF, Smith TA: **Exploring the contributions of bed nets, cattle, insecticides and excito-repellency to malaria control: A deterministic model of mosquito host-seeking behaviour and mortality.** *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007, in press.
42. Carnevale P, Robert V, Boudin C, Halna JM, Pazart L, et al.: **La lutte contre le paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyrethroides au Burkina Faso.** *Bull Soc Path Ex*, 1988, 81: 832–846.
43. Magesa SM, Wilkes TJ, Mnzava AEP, Njunwa KJ, Myamba J, et al.: **Trial of pyrethroid impregnated bed nets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part 2: Effects on the malaria vector population.** *Acta Tropica*, 1991, 49: 97–108.
44. Robert V, Carnevale P: **Influence of deltamethrin treatment of bed nets on malaria transmission in the Kou valley, Burkina Faso.** *Bull World Health Organ*, 1991, 69: 735–740.
45. Killen F.G, Smith A.T, Ferguson M.H., Mshinda H, Abdulla S, Lengeler C: **Preventing Childhood malaria in Africa by Protecting Adults from Mosquitoes with Insecticide-Treated Nets.** *Plos Med* 2007 4(7): e 229.
46. Killeen GF, Kihonda J, Lyimo E, Okech FR, and Kotas ME, et al.: **Quantifying behavioral interactions between humans and mosquitoes: Evaluating the protective efficacy of insecticidal nets against malaria transmission in rural Tanzania.** *BMC Infect Dis*, 2006, 6: 161.
47. Lindsay SW, Armstrong Schellenberg JRM, Zeiler HA, Daly RJ, Salum FM, et al.: **Exposure of Gambian children to *Anopheles gambiae* vectors in an irrigated rice production area.** *Med Vet Entomol*, 1995, 9: 50–58.
48. RBM, Roll Back Malária - **Fazer Recuar o paludismo**, *Boletim informativo*, Janeiro 2009.
www.rbm.who.int

49. Ndyomugenyi R, Neema S, Magnussen P: **The use of formal and informal services for antenatal care and malaria treatment in rural Uganda.** *Health Policy Plan* 1998, 13:94-102.
50. Mbonye AK, Neema S, Magnussen P: **Perceptions on use of sulfadoxine- pyrimethamine in pregnancy and the policy implications for malaria control in Uganda.** *Health Policy* 2006, 77:279-289.
51. Mpungu S K, Mufubenga P: **Use of antenatal care, maternity services, intermittent presumptive treatment and insecticide treated bed nets by pregnant women in Luwero district, Uganda.** *Malaria Journal*, 2008, 7:44.
52. Avinash K.Shetty, Charles R. Woods: **Prevention of Malaria in Children.** *The pediatric Infectious Disease Journal*, December 2006, Vol.25, N° 12.
53. Cohen Joe: **Malaria Vaccines** .Spencer Wire, GSK Biologicals, Abril 2006, *All Africa Global Media*.