

## FICHA TÉCNICA INTERAGÊNCIAS

# Tratamento da malária *P. falciparum* não complicada no primeiro trimestre de gravidez: Implementação das diretrizes de tratamento revistas da OMS (25 de Novembro de 2022)

## Índice

Índice.....	1
Abreviaturas.....	2
Resumo.....	2
Antecedentes.....	2
Nova recomendação da OMS sobre o tratamento de casos de malária no primeiro trimestre de gravidez.....	4
Vantagens esperadas.....	4
Considerações para a implementação da nova recomendação.....	4
Justificação para esta atualização.....	6
Dados comparativos sobre o tratamento da malária sem complicações com antimaláricos de artemisinina e quinina.....	7
Anexo 1. Perguntas Frequentes (FAQs).....	10
Anexo 2. Número de gravidezes expostas confirmadas para cada tipo de tratamento com artemisinina.....	12
Referências.....	13



U.S. President's Malaria Initiative



## Abreviaturas

AAP	artesanato+atovaquone-proguanil
ABTs	tratamentos à base de artemisinina
ACT	terapia combinada à base de artemisina
aHR	Relação de Perigo ajustada
AL	artemeter-lumefantrina
ASAQ	artesanato-amodiaquina
ASMQ	artesanato-mefloquina
DHA-PQP	di-hidroartemisina-piperaquina
G6PD	glicose-6-fosfato desidrogenase
IPD	dados individuais do paciente
TIP	tratamento preventivo intermitente na gravidez
REMILD	redes mosquiteiras tratadas com inseticida de longa duração
não ABTs	tratamentos não baseados em artemisinina
PYR-AS	pironaridina-artesanato
SP	sulfadoxina-pirimetamina
OMS	Organização Mundial de Saúde

## Resumo

Em 25 de Novembro de 2022, a Organização Mundial de Saúde (OMS) atualizou as diretrizes para o tratamento da malária não complicada no primeiro trimestre da gravidez para incluir a artemeter-lumefantrina (AL) como a opção de tratamento preferida<sup>1</sup>. A recomendação baseou-se em uma revisão da evidência existente sobre a segurança dos tratamentos baseados em artemisinina utilizados no início da gravidez. Uma meta-análise actualizada de estudos observacionais prospectivos de gravidezes expostas a antimaláricos a base de artemisinina e não artemisinina no primeiro trimestre não demonstrou qualquer evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade baseada no risco de aborto, nado-morto, ou anomalias congénitas importantes associadas a tratamentos com artemisinina. As gravidezes tratadas no primeiro trimestre com AL, a terapia combinada baseada em artemisinina (ACT) com a maioria dos dados de segurança disponíveis para o primeiro trimestre, apresentavam um risco 42% mais baixo de resultados adversos para a gravidez do que as tratadas com quinina oral. Os dados de segurança desta meta-análise, juntamente com a tolerabilidade superior e melhor aderência, maior eficácia, maior duração da profilaxia pós-tratamento e ampla disponibilidade de ACTs, são a base da recomendação da OMS de que a artemeter-lumefantrina seja o tratamento preferido para a malária *falciparum* não complicada no primeiro trimestre de gravidez. Para países onde a AL não é recomendada ou não está disponível, podem ser utilizados outros ACTs tais como artesunato-amodiaquina (ASAQ), di-hidroartemisina-piperaquina (DHA-PQP) ou artesunato-mefloquina (ASMQ). Todos os países endémicos devem considerar a atualização das suas diretrizes nacionais de tratamento para implementar a nova recomendação, a fim de assegurar que todas as mulheres grávidas sejam tratadas com o melhor tratamento possível no primeiro trimestre.

## Antecedentes

A infecção por malária durante a gravidez é um grande problema de saúde pública, com potencial para causar morbidade e mortalidade materna e fetal graves. Estudos recentes mostraram que a malária no primeiro trimestre induz a anemia materna, morte fetal e deficiência do crescimento fetal, mesmo quando as infecções são subclínicas.<sup>1</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda uma abordagem em três vertentes para prevenir as consequências da malária na gravidez, incluindo o fornecimento de tratamento preventivo intermitente na gravidez (TIP) utilizando sulfadoxina-pirimetamina (SP), a utilização de redes mosquiteiras tratadas com inseticida de longa duração (REMILD) e o tratamento adequado dos casos através de tratamento rápido e eficaz da malária em mulheres grávidas.<sup>2</sup> O TIP com SP não é recomendado no primeiro trimestre, ou seja, antes das 13 semanas de gestação, uma vez que a utilização de antagonistas do folato no primeiro trimestre está associada a defeitos do tubo neural.<sup>3,4</sup> O diagnóstico e tratamento rápido e eficaz das infecções malárias no primeiro trimestre de gravidez é, portanto, particularmente importante, tal como a utilização de REMILD para prevenir infecções. A OMS tem

<sup>1</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>  
Implementação das diretrizes de tratamento revistas da OMS (Março de 2023)

recomendado terapias combinadas à base de artemisinina (ABTs) como tratamento de primeira linha para a malária *falciparum* não complicada na população em geral desde 2001, e no segundo e terceiro trimestres de gravidez desde 2006. Anteriormente, a quinina com ou sem clindamicina era recomendado para o tratamento da malária no primeiro trimestre, e os ACTs não eram recomendados devido à embriotoxicidade da artemisinina e dos seus derivados identificados em estudos com animais, a menos que não houvesse nenhum tratamento alternativo disponível.<sup>5,6</sup> Também, até agora, havia informação limitada sobre segurança após exposições inadvertidas de mulheres grávidas no primeiro trimestre a ACTs, embora os ACTs estejam amplamente disponíveis tanto no mercado público como privado de retalho antimalárico.<sup>7,8</sup> Estudos observacionais revelaram que, na prática, as mulheres no seu primeiro trimestre eram mais suscetíveis de serem tratadas com um ACT do que com quinina na África subsaariana.<sup>9-12</sup> Isto porque as mulheres podem não saber ou declarar que estão grávidas na altura em que procuram cuidados, e os prestadores de cuidados de saúde nem sempre avaliam o estado de gravidez em mulheres em idade reprodutiva. Além disso, existe uma falta de cumprimento dos regimes de tratamento com quinina + clindamicina, tanto por parte dos profissionais de saúde como das mulheres grávidas, devido à fraca tolerabilidade e ao complexo regime de tratamento de 7 dias, e a clindamicina está frequentemente indisponível.

Em abril de 2022, a OMS convocou uma reunião do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes sobre quimioterapia malária para desenvolver novas recomendações baseadas numa revisão de novas evidências sobre a segurança das ACTs para tratamento no primeiro trimestre de gravidez. Esta nova evidência baseou-se numa meta-análise atualizada de dados de segurança de exposições humanas documentadas no primeiro trimestre da Ásia e África (737 **tratamentos baseados em artemisinina** [ABT] e 1.076 **tratamentos não baseados em artemisinina** [não ABT]). Os resultados indicaram que a exposição ABT no primeiro trimestre de gravidez não aumenta o risco de aborto, nascidos-mortos ou anomalias congénitas importantes em comparação com os não ABT, incluindo a quinina.<sup>13</sup> Além disso, o tratamento de primeiro trimestre com AL foi associado a significativamente menos (42% menos) resultados adversos de gravidez do que o tratamento oral com quinina no primeiro trimestre. Estes dados, juntamente com provas de melhor eficácia, profilaxia pós-tratamento, tolerabilidade, e aderência no segundo e terceiro trimestres de gravidez<sup>14-16,17,18</sup> indicam que o **regime de 3 dias, duas vezes por dia, de artemeter-lumefantrina, o ACT com mais provas de segurança disponíveis, deve substituir o regime de 7 dias em intervalos de 8 horas de quinina como o tratamento preferido para a malária *falciparum* não complicada no primeiro trimestre de gravidez.**

Com base na revisão atualizada, a **OMS gerou uma forte recomendação sobre o tratamento da malária não complicada no primeiro trimestre de gravidez**<sup>19</sup> e recomenda às autoridades sanitárias nacionais que implementem a recomendação como parte das suas políticas nacionais de tratamento.

## Nova recomendação da OMS sobre o tratamento de casos de malária no primeiro trimestre de gravidez (RECOMENDAÇÃO FORTE, BAIXA DETERMINAÇÃO DE EVIDÊNCIA)<sup>19</sup>

### Tratamento de mulheres grávidas com malária *P. falciparum* não complicada com artemeter-lumefantrina durante o primeiro trimestre.

- As exposições limitadas a outros ACTs (artesanato-amodiaquina, artesunato-mefloquina e di-hidroartemisina-piperaquina) sugerem que as evidências atuais são insuficientes para fazer uma recomendação para o uso rotineiro destes outros ACTs no primeiro trimestre de gravidez. Contudo, de acordo com a recomendação anterior da OMS que previa a utilização limitada de ACT se o medicamento recomendado de primeira linha não estivesse disponível, estas outras ACT podem ser consideradas para utilização quando a artemeter-lumefantrina não é uma ACT recomendada para a malária não complicada ou não está disponível, dados os resultados comprovadamente mais pobres do tratamento com quinina, juntamente com os desafios da adesão a um tratamento de sete dias.
- Os antifolatos estão contraindicados no primeiro trimestre de gravidez. Portanto, ACTs que contenham sulfadoxina-pirimetamina são contraindicados durante o primeiro trimestre de gravidez.
- Não existe atualmente nenhum registo documentado do uso de artesunato-pironaridina durante o primeiro trimestre de gravidez.
- A farmacovigilância e investigação clínica contínuas, incluindo ensaios controlados prospetivos sobre a eficácia e segurança dos medicamentos antimaláricos para o tratamento da malária durante a gravidez, devem ser apoiadas e financiadas.

### Vantagens esperadas

- A adoção da nova recomendação da OMS ajuda a simplificar as diretrizes nacionais de tratamento da malária *P. falciparum* não complicada, **uma vez que todos os adultos, independentemente do estado de gravidez, podem agora ser tratados com AL**. A gravidez já não necessitará de orientações separadas para o tratamento da malária em locais onde a AL é o tratamento de primeira linha. Isto irá reduzir a confusão entre os profissionais de saúde sobre o tratamento de mulheres grávidas.
- Os ACTs são de ação mais rápida e mais eficazes, com efeitos profiláticos pós-tratamento mais longos do que a quinina. Espera-se que a aderência e, portanto, a eficácia seja maior com AL do que com quinina porque o curso é mais curto, o regime é mais simples de administrar e melhor tolerado do que a quinina.

### Considerações para a implementação da nova recomendação

#### Indicação

- A utilização de AL no primeiro trimestre é recomendada apenas para a gestão de casos não complicados de malária. A AL não é atualmente recomendada para estratégias de *prevenção* da malária (ou seja, tratamento preventivo intermitente, ou administração em massa de medicamentos, etc.), uma vez que o equilíbrio benefício/risco é diferente para pacientes não infetados que podem não beneficiar diretamente do tratamento e devido à incerteza remanescente de potenciais resultados adversos de gravidez induzidos por medicamentos raros.
- A concentração sanguínea de lumefantrina no 7º dia foi relatada como sendo significativamente mais baixa em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas<sup>20</sup>; no entanto, as atuais diretrizes de dosagem de AL devem ser seguidas até ser determinada a otimização da dose para mulheres grávidas. A absorção de AL é significativamente aumentada ao tomar os medicamentos com gordura.<sup>20,21</sup>

## Fornecimento de medicamentos e gestão da cadeia de fornecimento

- Só deve ser utilizada AL de qualidade comprovada. As fontes de medicamentos pré-qualificados pela OMS podem ser encontradas através do seguinte link: <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>. A OMS pré-qualificou vários produtos farmacêuticos acabados de artemeter-lumefantrina com doses de 80mg/480mg que permitem uma redução do número de comprimidos por dose para pacientes adultos. A Lista do Fundo Global de Produtos Farmacêuticos em conformidade com a política de garantia de qualidade está acessível através de: [https://www.theglobalfund.org/media/4756/psm-productsmalaria\\_list\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/4756/psm-productsmalaria_list_en.pdf). Ambas as listas são atualizadas regularmente.
- Uma vez que a AL já é amplamente adquirida em ambientes onde é terapia de primeira linha, a aquisição adicional de AL para tratar a malária no primeiro trimestre deverá ter um impacto mínimo na gestão da cadeia de fornecimento de antimaláricos.<sup>9-12</sup>
- Para países onde a AL não é o tratamento de primeira linha recomendado ou não está disponível, então a amodiaquina-artesunática (ASAQ), a artesunato-mefloquina (ASMQ) e a di-hidroartemisia-piperquina (DHA-PPQ) podem ser utilizadas para o tratamento da malária sem complicações no primeiro trimestre de gravidez.
- O preço das ACTs, incluindo AL, é geralmente mais elevado do que a quinina no setor privado. Em muitos países, o tratamento da malária no setor público é fornecido gratuitamente a crianças menores de cinco anos e a mulheres grávidas.
- Será importante assegurar o stock de quinina oral e clindamicina em caso de alergia conhecida à AL ou a outras ACTs.<sup>22</sup>

## Monitorização da segurança

- A monitoria da segurança do tratamento antimalárico na gravidez é importante e deve continuar a proporcionar mais segurança, em particular para recolher mais dados sobre ACTs para além AL, bem como para anomalias congénitas específicas.<sup>15</sup> Os países endémicos da malária são instados a **estabelecer uma farmacovigilância activa dos antimaláricos utilizados no primeiro trimestre de gravidez**. Existem várias publicações sobre os métodos e protocolos para avaliar a segurança dos medicamentos na gravidez em países de baixo e médio rendimento.<sup>23-25</sup> Esta farmacovigilância activa das mulheres grávidas deve ser amplamente recomendada e os prestadores de cuidados de saúde devem ser encorajados a inscrever mulheres tratadas com antimaláricos na gravidez para aumentar a sua participação. Os projectos de investigação e programas de vigilância devem ser integrados a nível nacional e os países são encorajados a contribuir rotineiramente com dados de segurança para o registo internacional da OMS.
- As considerações chave para os países que recolhem dados de segurança sobre a utilização de antimaláricos na gravidez são:
  - São necessários mais dados sobre diferentes ACTs, dado que mais de 70% dos dados de segurança recolhidos até à data são apenas para AL.
  - São necessários mais dados sobre anomalias congénitas, particularmente sobre anomalias internas, tais como defeitos cardiovasculares. Isto exigirá uma avaliação sistemática dos recém-nascidos expostos no interior do útero por profissionais de saúde qualificados.
  - A identificação precisa da idade gestacional e a viabilidade do pré-tratamento fetal também serão necessários para expandir a coorte de mulheres expostas no período putativo da janela embrionária sensível.
  - A metodologia de notificação dos resultados da gravidez, incluindo o aborto e o nado-morto, necessita de uma promoção e aceitação mais amplas.<sup>26</sup>
  - Dada a concorrência relativamente comum da malária e do HIV, é importante considerar as potenciais interações medicamentosas entre os regimes de tratamento antimaláricos e antirretrovirais.

- Devem ser promovidas mensagens sobre a segurança dos medicamentos na gravidez e a importância da avaliação do estado de gravidez no momento dos cuidados, a fim de encorajar o uso racional de medicamentos neste grupo vulnerável. Isto exigirá alguma mudança de comportamento na comunicação e na abordagem das normas sociais em torno da gravidez.

## Reforço dos sistemas de saúde

- Os programas nacionais de luta contra a malária devem assegurar a inclusão da AL nas estratégias nacionais de luta contra a malária e a ampla divulgação de diretrizes claras de tratamento da malária com base na recomendação da OMS, e assegurar que isto se reflita nas diretrizes para os cuidados pré-natais e para os profissionais de saúde comunitários.
- Esta mudança na política é uma oportunidade para fortalecer grupos de trabalho técnicos nacionais com foco, ou incluído, a malária na gravidez para melhorar a qualidade e a cobertura desta doença nas intervenções de gravidez.
- O desenvolvimento de capacidades para melhorar os conhecimentos dos trabalhadores da saúde é importante. Vários estudos demonstraram um fraco conhecimento dos prestadores de cuidados de saúde e uma fraca adesão do paciente ao tratamento da malária durante a gravidez, tal como recomendado nas diretrizes de tratamento nacionais<sup>12,27</sup>; os determinantes da adesão dos prestadores de cuidados de saúde têm de ser avaliados tanto no setor público como no privado.<sup>28</sup>
- Será também importante identificar barreiras potenciais à utilização de ACTs no primeiro trimestre a nível do paciente/utilizador e nas comunidades, bem como as barreiras de implementação entre os prestadores de cuidados de saúde e outros intervenientes (incluindo líderes comunitários, gestores de programas, doadores, decisores políticos e líderes de opinião).<sup>28</sup>

## Justificação para esta atualização

A restrição do uso de ACT durante o primeiro trimestre de gravidez baseou-se na toxicidade embrionária identificada em estudos com animais<sup>6,29</sup> e em informação limitada sobre exposições humanas. As anteriores análises da OMS sobre a segurança dos antimaláricos a base de artemisinina no primeiro trimestre de gravidez tiveram lugar em 2002 e 2006.<sup>30,31</sup> Na altura da segunda consulta, as evidências analisadas limitavam-se a 170 exposições humanas no primeiro trimestre na Tailândia, o que era insuficiente para avaliar se a embriotoxicidade observada em estudos com animais também poderia ocorrer em seres humanos. Desde esta consulta inicial, vários estudos têm fornecido informações adicionais sobre a segurança dos antimaláricos a base de artemisinina no início da gravidez com dados sobre mais de 1.000 gravidezes tratadas com estes fármacos no primeiro trimestre. (ver Anexo 2). **Nenhum destes estudos encontrou qualquer evidência de teratogenicidade da artemisinina ou aumento do risco de perda de gravidez em comparação com mulheres grávidas expostas ao tratamento com quinina.** Em 2015, a OMS convocou uma reunião do Grupo de Revisão de Evidências sobre malária na gravidez<sup>32</sup>, incluindo uma revisão de novas evidências de uma meta-análise de dados de segurança de exposições humanas documentadas no primeiro trimestre da Ásia e África (717 artemisinina e 947 quinina) que indicava que a exposição ao ACT no primeiro trimestre de gravidez não aumenta o risco de aborto espontâneo, feto-morto ou anomalias congénitas importantes em comparação com a quinina.<sup>33</sup> Embora o Grupo de Revisão de Provas e o Comité Consultivo sobre a malária na altura recomendassem uma atualização das diretrizes de tratamento para "considerar a inclusão atempada de ACTs como uma opção terapêutica de primeira linha para a malária P. falciparum não complicada"<sup>34</sup>, isto não se concretizou. Em 2021, a OMS solicitou uma atualização da meta-análise original com quaisquer novos dados de segurança que tenham ficado disponíveis desde 2015, com o objetivo de rever as provas sobre a segurança da artemisinina utilizada para o tratamento da malária no primeiro trimestre de gravidez.

Para além das evidências resumidas nas diretrizes da OMS sobre a malária<sup>19</sup>, a OMS está a preparar uma atualização de um relatório técnico sobre a segurança dos antimaláricos a base de artemisinina e não artemisinina no primeiro trimestre de gravidez, fornecendo uma revisão completa das evidências.<sup>71</sup>

## Dados comparativos sobre o tratamento da malária não complicada com antimaláricos a base de artemisinina e quinina

Não existem atualmente ensaios controlados aleatórios comparando a segurança e/ou eficácia das ACTs e quinina no primeiro trimestre. Uma comparação das principais características das ACTs e da quinina é apresentada no Quadro 1.

As evidências de ensaios clínicos em adultos não grávidas e gravidezes de segundo/terceiro trimestre mostram que as ACTs são mais eficazes do que as terapias à base de quinina para o tratamento da malária sem complicações.<sup>14-16,35</sup> Uma meta-análise de quatro ensaios controlados aleatorizados da África Subsaariana e da Tailândia para a malária *P. falciparum* não complicada no segundo e terceiro trimestres mostrou que as ACTs eram mais eficazes do que as terapias orais à base de quinina com uma depuração mais rápida dos parasitas, taxas mais baixas de fracasso do tratamento corrigido por PCR, menor porte de gametócitos e pesos médios de nascimento mais elevados.<sup>14</sup> Uma meta-análise recente de 48 estudos de eficácia confirmou que as ACTs tinham um risco significativamente menor de fracasso do tratamento em comparação com os tratamentos à base de quinina na gravidez.<sup>15</sup> Isto foi confirmado por uma meta-análise recente que relatou que as gravidezes do 2º e 3º trimestres tratadas com quinina apresentavam um risco seis vezes maior de fracasso do tratamento em comparação com as tratadas com AL.<sup>16</sup> Verificou-se que as ACTs eram muito melhor toleradas do que a quinina, que está associado ao cinchonismo que se apresenta como zumbido, náusea, dor de cabeça e visão turva. Além disso, a aderência às ACTs, tomadas 1 ou 2 vezes por dia durante 3 dias, deverá ser superior à da quinina que tem de ser tomada 3 vezes por dia durante 7 dias.<sup>36</sup>

## Quadro I Comparação sumária de ACTs e Quinina

	Terapias combinadas à base de artemisinina	Quinina
Segurança e tolerabilidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os efeitos secundários comuns incluem náuseas, vômitos e diarreia, que são também sintomas da própria malária.<sup>37,38</sup> Os efeitos secundários são geralmente ligeiros; os acontecimentos adversos graves são raros.</li> <li>Tem havido preocupações de teratogenicidade no início da gravidez devido à toxicidade do embrião animal (em ratos, coelhos e macacos) da artemisinina como uma classe em dose baixa.<sup>29</sup></li> <li>Medicamentos em simultâneo com ACT: <ul style="list-style-type: none"> <li>SP, um antifolado, está contraindicado no primeiro trimestre,</li> <li>lumefantrina, amodiaquina<sup>39</sup> e piperaquina são consideradas seguras,</li> <li>mefloquina é aprovada para utilização no primeiro trimestre (EUA e Reino Unido)<sup>40</sup></li> <li>Os dados de utilização de pironaridina em qualquer trimestre de gravidez são limitados, embora não tenham sido relatados sinais de segurança com pironaridina em estudos pré-clínicos.<sup>40</sup></li> </ul> </li> <li>Os registos de gravidez não encontraram qualquer aumento no risco de perda de gravidez (aborto ou nado-morto), ou anomalias congénitas importantes associadas à exposição à artemisinina no início da gravidez em comparação com a quinina.<sup>33,41</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Má tolerabilidade; náuseas, vômitos e cinchonismo são comuns, mas ligeiros e resolvem relativamente depressa ao parar o medicamento.<sup>35,36</sup> A hipoglicémia é um efeito secundário comum, particularmente em mulheres grávidas, e pode ser ligeiro ou grave. Os acontecimentos adversos graves são raros e incluem erupções cutâneas, asma, trombocitopenia, lesão hepática, psicose, citopenia e síndrome hemolítico-urémica.<sup>42</sup></li> <li>Recomendados na gravidez, embora a maior parte das evidências sejam históricas (não há dados de ensaio no 1º trimestre).</li> <li>Estudos com animais relataram que a quinina afetou o desenvolvimento do cérebro e do ouvido interno do coelho, chinchila e cobaia na dose próxima ou abaixo da dose terapêutica para a malária. A quinina causou mortes embrionárias no coelho, rato, chinchila e cão em dose relativamente baixa.<sup>40</sup></li> </ul>
Eficácia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não foram realizados ensaios controlados aleatórios utilizando ACTs ou quinina para o tratamento da malária no primeiro trimestre de gravidez.</li> <li>As ACTs têm melhor eficácia do que a quinina no 2º/3º trimestre de gravidez e em populações não grávidas para a malária não complicada.<sup>14,15</sup></li> <li>Uma maior duração da profilaxia pós-tratamento conferida pelas ACTs é outro benefício importante na gravidez, pois previne novas infeções durante várias semanas, enquanto a quinina não tem efeito profilático pós-tratamento devido à sua meia-vida curta.<sup>17,18</sup></li> <li>O tratamento com artesunato parentérico é superior à quinina no tratamento da malária grave.<sup>2,43, 44</sup></li> </ul>	
Resistência aos medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Emergência de resistência parcial às artemisininas no sudeste asiático<sup>45,46</sup> e partes da África subsaariana (Uganda, Ruanda e Eritreia).<sup>47</sup></li> <li>Falha no tratamento &lt;10% para AL e AS-AQ em algumas áreas de África.<sup>15,46</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resistência a quinina documentada no sudeste asiático.<sup>48</sup></li> <li>Evidências limitadas de resistência a quinina em África.<sup>35,49</sup></li> </ul>
Administração / adesão dos pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 vezes por dia durante 3 dias</li> <li>A AL é melhor tomada com gordura (refeição) para assegurar a absorção adequada de lumefantrina<sup>20</sup></li> <li>A adesão varia de acordo com o cenário e a população<sup>50,51</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 vezes por dia durante 7 dias</li> <li>A adesão é baixa devido à fraca tolerabilidade e ao longo regime de tratamento<sup>36</sup></li> <li>Má adesão ao uso recomendado com clindamicina</li> </ul>
Custo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os preços das ACTs diminuíram substancialmente nos últimos anos e são comparáveis aos da quinina.<sup>7,8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A quinina é barata, mas o preço da combinação de quinina e clindamicina é elevado.</li> </ul>
Disponibilidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>As ACTs de dose fixa estão amplamente disponíveis e são recomendadas como terapia de primeira linha para o tratamento da malária não complicada na maioria dos países endémicos da malária. A cobertura tanto no setor público como no privado aumentou.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A quinina tem estado amplamente disponível, embora a utilização de terapia de combinação com clindamicina seja rara, particularmente em África.</li> <li>No setor privado, as múltiplas marcas de quinina, com diferentes sais e comprimidos, tornam difícil a administração de doses corretas de tratamento.</li> <li>Tem havido relatos de disponibilidade e fornecimento limitados de quinina no setor público em partes de África, uma vez que é utilizado apenas para pacientes no 1º trimestre.</li> </ul>



Uma recente revisão sistemática atualizada e meta-análise dos dados individuais dos pacientes (DPI) de sete estudos prospetivos (incluindo 12 coortes) não encontrou qualquer aumento no risco de resultados adversos na gravidez (mistos, incluindo aborto, nado-morto ou anomalias congénitas importantes) associados com exposições à artemisinina no primeiro trimestre de gravidez (n=736) em comparação com exposições não baseadas na artemisinina (n=1074 [85% eram quinina], Índice de Perigo ajustado [aHR]: 0-71, intervalo de confiança de 95% 0-49-1-03) (Tabela 2).<sup>13</sup> Foram identificados catorze estudos relatando a exposição à artemisinina no primeiro trimestre, dos quais sete foram elegíveis e todos incluídos na análise IPD; cinco da África subsaariana e um da Unidade de Investigação da Malária de Shoklo (SMRU) na fronteira Tailândia-Myanmar.

A AL foi a única ACT com dados suficientes para uma análise de subgrupos. O risco de resultados adversos de gravidez foi menor com AL do que com quinina oral no primeiro trimestre (25/524 [4·8%] vs 84/915 [9·2%], aHR=0·58, 0·36-0·92). Resultados semelhantes foram observados para os componentes individuais: aborto (AL=15/465 vs Quinina=68/915, aHR=0·67, 0·37-1·23), nado-morto (AL=10/488 vs quinina=12/592, aHR=0·53, 0·22-1·24). Não houve anomalias congénitas importantes no grupo exposto à AL e o limite superior estimado de prevalência de anomalias congénitas importantes foi semelhante ao observado no grupo da quinina ou não exposto. O risco correspondente de resultado adverso na gravidez em análise restrito à exposição a artemisininas durante o período putativo embrionário (6-12 semanas de gestação) foi aHR = 0·95 (0·63–1·45).

**Tabela 2. Resumo das estimativas dos efeitos dos dados da meta-análise analisados pela OMS: Resultados adversos na gravidez em mulheres tratadas com antimaláricos no primeiro trimestre.**

Resultados	Número de participantes		Rácio de Perigo Ajustado (95% CI)	Diferença de risco (95% CI)
	não ABT#	ABT*		
<b>Mistos</b>	96/1074	42/736	0.71 (0.49,1.03)	-25 (-45, 3)
<b>Aborto espontâneo</b>	76/1070	27/669	0.74 (0.47,1.17)	-18 (-37, 12)
<b>Nado-morto</b>	12/743	13/646	0.71 (0.32, 1.57)	-5 (-11, 9)
<b>Perda fetal</b>	88/1074	40/736	0.70 (0.47, 1.02)	-24 (-43, 2)
<b>Grandes anomalias congénitas</b>	8/1074	2/736	0.60 (0.13, 2.87)	-3 (-6, 14)
	Quinina	AL		
<b>Mistos</b>	84/915	25/524	0.58 (0.36-0.92)	-37 (-58, -7)
<b>Aborto espontâneo</b>	68/913	15/464	0.67 (0.37-1.23)	-24 (-46, 16)
<b>Nado-morto</b>	12/590	10/488	0.53 (0.22-1.24)	-10 (-16, 5)
<b>Perda fetal</b>	80/915	25/524	0.56 (0.35-0.90)	-37 (-56, -8)
<b>Grandes anomalias congénitas</b>	4/915	0/524	NA	NA

Siglas: ABT, tratamento à base de artemisinina; tratamento à base de não ABT, tratamento à base de não artemisinina; AL, artemeter-lumefantrina.

\*ABT incluído na análise: 637 ACT (525 AL, 32 ASAQ, 58 ASMQ, 19 DHA-PPQ, 3 artesunato+atovaquone-proguanil), 95 AS (com e sem clindamicina), 5 artesunato parentérico.

#Não ABT incluído na análise: 917 quinina oral (715 monoterapia com quinina, 202 quinina+clindamicina), 9 quinino parenteral, 147 cloroquina, 1 mefloquina, 1 atovaquona-proguanil, 1 quinina+mefloquina

## Anexo I. Perguntas Frequentes (FAQs)

Que antimaláricos são considerados seguros no primeiro trimestre de gravidez?

Antimaláricos considerados seguros no primeiro trimestre	Antimaláricos com dados limitados sobre a utilização no primeiro trimestre de gravidez	Antimaláricos contraindicados no primeiro trimestre
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cloroquina</li><li>• Amodiaquina</li><li>• Quinina</li><li>• Clindamicina</li><li>• Mefloquina</li><li>• Artemeter-lumefantrina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Di-hidroartemisinina-piperaquina*</li><li>• Mefloquina-artesunato*</li><li>• Amodiaquina-artesunato*</li><li>• Pironaridina-artesunato<sup>‡</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sulfadoxina-pirimetamina<sup>#</sup></li><li>• Trimetoprim-sulfametoxazol<sup>#</sup></li><li>• Primaquina</li><li>• Tafenoquina</li><li>• Doxiciclina</li><li>• Tetraciclina</li></ul>

- \*Pode ser prescrita no 1º trimestre se a artemeter-lumefantrina não estiver disponível.
- <sup>‡</sup> Não recomendada atualmente no 1º trimestre devido a dados muito limitados sobre exposições humanas no 1º trimestre (ver anexo 2).
- <sup>#</sup> Contraindicada no primeiro trimestre, mas aprovada para utilização no segundo e terceiro trimestres.

Para mais pormenores sobre dados pré-clínicos e clínicos sobre estes antimaláricos no primeiro trimestre, ver o relatório da OMS "Safety of artemisinins and non-artemisinin antimalarials in the first trimester of pregnancy: review of the evidence".<sup>71</sup>

### A AL pode ser utilizada para o tratamento de infeções de malária com outras espécies de *Plasmodium*, incluindo *P. vivax*?

As atuais diretrizes da OMS para o tratamento da malária recomendam o tratamento de adultos e crianças com malária *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi malaria* não complicada com uma ACT ou cloroquina (em zonas com infeções sensíveis à cloroquina, ver secção 5.2.1.5<sup>19</sup>). As mesmas recomendações aplicam-se ao tratamento com ACTs no primeiro trimestre de gravidez, nomeadamente para tratar mulheres grávidas com malária não complicada com AL durante o primeiro trimestre. Se a AL não for uma ACT recomendada para a malária não complicada ou não estiver disponível, outras ACT podem ser utilizadas, exceto artesunato + sulfadoxina-pirimetamina ou pironaridina-artesunato.

### Porque não há ensaios clínicos aleatórios de antimaláricos no primeiro trimestre?

Os ensaios clínicos que avaliam a segurança e eficácia de novos medicamentos, incluindo antimaláricos, excluem tipicamente mulheres grávidas devido ao medo de prejudicar a mãe e o seu feto. O período de particular preocupação é o primeiro trimestre (idade gestacional <13 semanas) em que ocorre a organogénese, e o feto é mais vulnerável a uma potencial toxicidade para o desenvolvimento. Recrutar mulheres nesta fase precoce da gravidez é um desafio do ponto de vista ético e prático. Portanto, as evidências para o tratamento de mulheres grávidas no início da gravidez são escassas e até à data têm-se baseado em estudos observacionais de exposição inadvertida, e não em ensaios clínicos intervencionais. No entanto, foram necessários mais de 20 anos para gerar evidências robustas para a AL a partir de estudos observacionais. Há um reconhecimento crescente de que as lacunas de dados sobre a utilização segura de medicamentos em mulheres grávidas precisam geralmente de ser abordadas de forma ética e rápida. Além disso, há um apoio internacional crescente aos desenhos de ensaios que sejam mais inclusivos para as participantes grávidas. É importante avaliar as opções para a realização de ensaios clínicos de tratamentos antimaláricos no primeiro trimestre para permitir a estas mulheres grávidas o acesso rápido aos melhores tratamentos.

## **Qual é o nível de risco associado à artemisinina que pode ser excluído com as evidências atuais?**

### **Nível de risco detetável para aborto e nado-morto**

Uma meta-análise recente de sete estudos prospectivos de coorte não encontrou qualquer aumento no risco de resultados adversos da gravidez (incluindo aborto, nado-morto ou anomalias congênitas importantes) associados a exposições à artemisinina no início da gravidez (Quadro 2).<sup>13</sup> Este estudo poderia excluir um aumento do risco de aborto (perda fetal espontânea antes das 28 semanas de gestação) superior a 1.45 vezes (como sugerido pelo limite superior do intervalo de confiança para a estimativa mais conservadora, olhando para o período de sensibilidade embrionária postulado para a artemisinina e um aumento de 3.18 vezes ou mais no risco de nado-morto (perda fetal às 28 semanas de gestação ou posteriormente).

### **Nível de risco detetável para anomalias congênitas graves**

A meta-análise de estudos observacionais não mostrou diferença na prevalência de anomalias congênitas maiores (definidas como qualquer anomalia estrutural considerada de importância cirúrgica, médica ou cosmética à nascença, detetada pelo exame de superfície de partos vivos por parte de parteiras treinadas) entre as exposições do primeiro trimestre a tratamentos à base de artemisinina (ABT) em comparação com tratamentos não ABT (aHR 0.60, 95% CI 0.13-2.87) ou os não expostos a antimaláricos no primeiro trimestre (aHR 0.99, 95% CI 0.24-4.03). Não foram observadas anomalias congênitas importantes no grupo exposto à AL (0/482), e as estimativas do IC 95% sugerem que a prevalência de anomalias congênitas importantes se situaria entre 0% e 0.79%. Este limite superior de confiança é semelhante à taxa de fundo de 0.69% de anomalias congênitas importantes detetadas à nascença por exame de superfície no grupo não exposto a antimaláricos (182/26270, 95% CI 0.60-0.80) e no grupo exposto à quinina (4/545, 0.74%, 95% CI 0.29-1.88). Não foram observadas deformidades de membros nem defeitos cardíacos congênitos, que foram relatados em animais, em gravidezes expostas ao ABT, embora a auscultação cardíaca de recém-nascidos tenha sido sistematicamente avaliada apenas num estudo e outros estudos não tenham sistematicamente detetado defeitos cardíacos. As principais anomalias congênitas observadas em gravidezes expostas a ABT incluíam uma fenda labial e palatina, um caso de sindactília bilateral e um caso de ânus imperfurado. Este estudo poderia excluir um risco acrescido de anomalias congênitas superior a 3.49 vezes (como sugerido pelo limite superior do intervalo de confiança para a estimativa mais conservadora, olhando para o período de sensibilidade embrionária postulada para a artemisinina).

## Anexo 2. Número de gravidezes expostas confirmadas para cada tipo de tratamento com artemisinina

Autor	País	Ano de Publicação	Número de exposições confirmadas no primeiro trimestre	AL	DHA - PPQ	AS - AQ	AS - MQ	AAP	AS - SP	PYR - AS	AS	AS (IV/IM)
McGready <sup>59,60</sup>	Fronteira Tailândia-Myanmar	Publicado e não publicado entre 2000-2020	351	28	28	0	65	3			228	10
Deen <sup>61</sup>	Gâmbia	2001	77						77			
Adam <sup>62</sup>	Sudão	2001	1									1
Adam <sup>63</sup>	Sudão	2009	62	3					11			48
Dellicour <sup>64</sup>	Senegal	2013	7			7						
Manyando <sup>65</sup>	Zâmbia	2010	156	156								
Rulisa <sup>66</sup>	Ruanda	2012	96	96								
Mosha <sup>10</sup>	Tanzânia	2014	168	168								
Poespoprodjo <sup>67</sup>	Indonésia	2014	18		13							10
Dellicour <sup>9,25</sup>	Quênia	2017	85	85								
Sevene <sup>25</sup>	Moçambique	2017	21	21								
Tinto <sup>25</sup>	Burkina Faso	2017	41	1		40						
Ahmed <sup>68</sup>	Indonésia	Não publicado	204		204							
Gomes <sup>24</sup>	Quênia, Gana, Tanzânia, Uganda	2022	15	10	2	2						1
Rouamba <sup>69</sup>	Burkina Faso	2022	19	7	5	5					2	
Rouamba <sup>70</sup>	Burkina Faso	2020	13			13						
Lutete <sup>58</sup>	RDC	2021	6							6		
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>2000-22</b>	<b>1340</b>	<b>575</b>	<b>252</b>	<b>67</b>	<b>65</b>	<b>3</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>230</b>	<b>70</b>

Siglas: AAP, artesunato+atovaquone-proguanil; AL, artemeter-lumefantrina; ASAQ, artesunato-amodiaquina; AS, artesunato; AS-SP, artesunato + sulfadoxina-pirimetamina; DHA-PPQ, di-hidroartemisinina-piperaquina; RDC, República Democrática do Congo IM, intramuscular; IV, intravenosa; AS-MQ: artesunato-mefloquina, PYR-AS: pironaridina-artesunato.

## Referências

1. Rogerson SJ, Meshnick S. Malaria in Pregnancy: Late Consequences of Early Infections. *J Infect Dis* 2019; **220**(9): 1396-8.
2. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015.
3. Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug safety* 2007; **30**(6): 481-501.
4. WHO. A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region. Brazzaville, World Health Organization, Regional Office for Africa  
[http://whqlibdoc.who.int/afro/2004/AFR\\_MAL\\_04.01.pdf](http://whqlibdoc.who.int/afro/2004/AFR_MAL_04.01.pdf), 2004.
5. Clark RL. Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2009; **28**(3): 285-96.
6. Clark RL. Teratogen update: Malaria in pregnancy and the use of antimalarial drugs in the first trimester. *Birth Defects Res* 2020; **112**(18): 1403-49.
7. Tougher S, Group AC, Ye Y, et al. Effect of the Affordable Medicines Facility--malaria (AMFm) on the availability, price, and market share of quality-assured artemisinin-based combination therapies in seven countries: a before-and-after analysis of outlet survey data. *Lancet* 2012; **380**(9857): 1916-26.
8. Group A, Tougher S, Hanson K, Goodman C. What happened to anti-malarial markets after the Affordable Medicines Facility-malaria pilot? Trends in ACT availability, price and market share from five African countries under continuation of the private sector co-payment mechanism. *Malar J* 2017; **16**(1): 173.
9. Dellicour S, Desai M, Aol G, et al. Risks of miscarriage and inadvertent exposure to artemisinin derivatives in the first trimester of pregnancy: a prospective cohort study in western Kenya. *Malar J* 2015; **14**(1): 461.
10. Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, Sevene E, Abdulla S, Genton B. Safety of artemether-lumefantrine exposure in first trimester of pregnancy: an observational cohort. *Malar J* 2014; **13**: 197.
11. Sangare LR, Weiss NS, Brentlinger PE, et al. Patterns of anti-malarial drug treatment among pregnant women in Uganda. *Malar J* 2011; **10**: 152.
12. Riley C, Dellicour S, Ouma P, et al. Knowledge and Adherence to the National Guidelines for Malaria Case Management in Pregnancy among Healthcare Providers and Drug Outlet Dispensers in Rural, Western Kenya. *PloS one* 2016; **11**(1): e0145616.
13. Saito M, McGready R, Tinto H, et al. First-trimester treatment with artemisinin derivatives versus non-artemisinin antimalarials and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: Updated individual patient data meta-analysis. *The Lancet* 2023; **401**(10371): 118-130.
14. Burger RJ, van Eijk AM, Bussink M, Hill J, Ter Kuile FO. Artemisinin-Based Combination Therapy Versus Quinine or Other Combinations for Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in the Second and Third Trimester of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open forum infectious diseases* 2016; **3**(1): ofv170.
15. Saito M, Gilder ME, Nosten F, McGready R, Guerin PJ. Systematic literature review and meta-analysis of the efficacy of artemisinin-based and quinine-based treatments for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: methodological challenges. *Malar J* 2017; **16**(1): 488.
16. Saito M, Mansoor R, Kennon K, et al. Efficacy and tolerability of artemisinin-based and quinine-based treatments for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**(8): 943-52.
17. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. Geneva: WHO Press; 2015.
18. Bretscher MT, Dahal P, Griffin J, et al. The duration of chemoprophylaxis against malaria after treatment with artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine and the effects of pfmdr1 86Y and pfcr1 76T: a meta-analysis of individual patient data. *BMC Medicine* 2020; **18**(1): 47.
19. WHO. WHO Guidelines for malaria, 25 November 2022. Geneva, 2022.

20. Kloprogge F, Workman L, Borrmann S, et al. Artemether-lumefantrine dosing for malaria treatment in young children and pregnant women: A pharmacokinetic-pharmacodynamic meta-analysis. *PLoS Med* 2018; **15**(6): e1002579.
21. Ashley EA, Stepniewska K, Lindegardh N, et al. How much fat is necessary to optimize lumefantrine oral bioavailability? *Trop Med Int Health* 2007; **12**(2): 195-200.
22. Leonardi E, Gilvary G, White NJ, Nosten F. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95**(2): 182-3.
23. Dellicour S, ter Kuile FO, Stergachis A. Pregnancy exposure registries for assessing antimalarial drug safety in pregnancy in malaria-endemic countries. *PLoS Med* 2008; **5**(9): e187.
24. Mehta U, Clerk C, Allen E, et al. Protocol for a drugs exposure pregnancy registry for implementation in resource-limited settings. *BMC pregnancy and childbirth* 2012; **12**: 89.
25. Tinto H, Sevene E, Dellicour S, et al. Assessment of the safety of antimalarial drug use during early pregnancy (ASAP): protocol for a multicenter prospective cohort study in Burkina Faso, Kenya and Mozambique. *Reproductive health* 2015; **12**: 112.
26. Saito M, Gilder ME, Nosten F, Guerin PJ, McGready R. Methodology of assessment and reporting of safety in anti-malarial treatment efficacy studies of uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a systematic literature review. *Malar J* 2017; **16**(1): 491.
27. Sangaré L, Weiss N, Brentlinger P, et al. Patterns of antimalarial drug treatment among pregnant women in Uganda. *Malaria Journal* 2011; **10**: 152.
28. The SURE Collaboration. SURE Guides for Preparing and Using Evidence-Based Policy Briefs, 2011.
29. Clark RL. Safety of treating malaria with artemisinin-based combination therapy in the first trimester of pregnancy. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2022; **111**: 204-10.
30. WHO, TDR. Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy: report of two joint informal consultations convened in 2006. Geneva: WHO, 2007.
31. WHO. Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy: report of two joint informal consultations convened in 2002. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
32. WHO. Malaria in pregnancy. WHO Evidence Review Group meeting report, WHO Headquarters, Geneva 13– 16 July 2015. Geneva, Switzerland: WHO Headquarters, 2015.
33. Dellicour S, Sevene E, McGready R, et al. First-trimester artemisinin derivatives and quinine treatments and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: A meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2017; **14**(5): e1002290.
34. WHO. Recommendations on intermittent screening and treatment in pregnancy and the safety of ACTs in the first trimester. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
35. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J* 2011; **10**: 144.
36. Yeka A, Achan J, D'Alessandro U, Talisuna AO. Quinine monotherapy for treating uncomplicated malaria in the era of artemisinin-based combination therapy: an appropriate public health policy? *Lancet Infect Dis* 2009; **9**(7): 448-52.
37. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2007; **77**(6 Suppl): 181-92.
38. Price R, van Vugt M, Phaipun L, et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1999; **60**(4): 547-55.
39. Tagbor HK, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of amodiaquine use in pregnant women. *Expert Opin Drug Saf* 2007; **6**(6): 631-5.
40. Clark RL. Animal Embryotoxicity Studies of Key Non-Artemisinin Antimalarials and Use in Women in the First Trimester. *Birth Defects Res* 2017; **109**: 1075-126.
41. Saito M, McGready R, Tinto H, et al. Pregnancy outcomes after first-trimester treatment with artemisinin derivatives versus non-artemisinin antimalarials: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2023; **401**(10371): 118-30.
42. Looreesuwan S, Phillips RE, White NJ, et al. Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. *Lancet* 1985; **2**(8445): 4-8.

43. D'Alessandro U, Hill J, Tarning J, et al. Treatment of uncomplicated and severe malaria during pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2018.
44. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010; **376**(9753): 1647-57.
45. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, et al. Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. *N Engl J Med* 2014; **371**(5): 411-23.
46. WHO. World malaria report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
47. WHO. Malaria: Artemisinin resistance Q & A. 2022. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/artemisinin-resistance> (accessed 21 November 2022).
48. Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Looareesuwan S, Vanijanonta S, White NJ. Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88**(3): 324-7.
49. Pradines B, Pistone T, Ezzedine K, et al. Quinine-resistant malaria in traveler returning from Senegal, 2007. *Emerg Infect Dis* 2010; **16**(3): 546-8.
50. Yakasai AM, Hamza M, Dalhat MM, et al. Adherence to Artemisinin-Based Combination Therapy for the Treatment of Uncomplicated Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Med* 2015; **2015**: 189232.
51. Banek K, Lalani M, Staedke SG, Chandramohan D. Adherence to artemisinin-based combination therapy for the treatment of malaria: a systematic review of the evidence. *Malar J* 2014; **13**: 7.
52. Gonzalez R, Mombo-Ngoma G, Ouedraogo S, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-negative women: a multicentre randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014; **11**(9): e1001733.
53. Gonzalez R, Desai M, Macete E, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-infected women receiving cotrimoxazole prophylaxis: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2014; **11**(9): e1001735.
54. Gonzalez R, Pons-Duran C, Piqueras M, Aponte JJ, Ter Kuile FO, Menendez C. Mefloquine for preventing malaria in pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; **3**: Cd011444.
55. Group PS, Pekyi D, Ampromfi AA, et al. Four Artemisinin-Based Treatments in African Pregnant Women with Malaria. *N Engl J Med* 2016; **374**(10): 913-27.
56. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; **343**(22): 1608-14.
57. Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug safety* 1996; **14**(3): 131-45.
58. Tona Lutete G, Mombo-Ngoma G, Assi SB, et al. Pyronaridine-artesunate real-world safety, tolerability, and effectiveness in malaria patients in 5 African countries: A single-arm, open-label, cohort event monitoring study. *PLoS Med* 2021; **18**(6): e1003669.
59. McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis* 2012; **12**(5): 388-96.
60. Moore KA, Simpson JA, Paw MK, et al. Safety of artemisinins in first trimester of prospectively followed pregnancies: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**(5): 576-83.
61. Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95**(4): 424-8.
62. Adam I, Elwasila E, Mohammed Ali DA, Elansari E, Elbashir MI. Artemether in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in eastern Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; **98**(9): 509-13.
63. Adam I, Elhassan EM, Omer EM, Abdulla MA, Mahgoub HM, Adam GK. Safety of artemisinins during early pregnancy, assessed in 62 Sudanese women. *Annals of tropical medicine and parasitology* 2009; **103**(3): 205-10.
64. Dellicour S, Brasseur P, Thorn P, et al. Probabilistic record linkage for monitoring the safety of artemisinin-based combination therapy in the first trimester of pregnancy in Senegal. *Drug safety* 2013; **36**(7): 505-13.

65. Manyando C, Mkandawire R, Puma L, et al. Safety of artemether-lumefantrine in pregnant women with malaria: results of a prospective cohort study in Zambia. *Malar J* 2010; **9**: 249.
66. Rulisa S, Kaligirwa N, Agaba S, Karema C, Mens PF, de Vries PJ. Pharmacovigilance of artemether-lumefantrine in pregnant women followed until delivery in Rwanda. *Malar J* 2012; **11**: 225.
67. Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine treatment of multidrug resistant falciparum and vivax malaria in pregnancy. *PloS one* 2014; **9**(1): e84976.
68. Ahmed R. Pregnancy outcomes in women exposed to dihydroartemisinin-piperaquine during first trimester of pregnancy in Indonesia- Final Study Report. Unpublished, 2019.
69. Rouamba T, Valea I, Bognini JD, et al. Safety Profile of Drug Use During Pregnancy at Peripheral Health Centres in Burkina Faso: A Prospective Observational Cohort Study. *Drugs Real World Outcomes* 2018; **5**(3): 193-206.
70. Rouamba T, Sondo P, Derra K, et al. Optimal Approach and Strategies to Strengthen Pharmacovigilance in Sub-Saharan Africa: A Cohort Study of Patients Treated with First-Line Artemisinin-Based Combination Therapies in the Nanoro Health and Demographic Surveillance System, Burkina Faso. *Drug Des Devel Ther* 2020; **14**: 1507-21.
71. Recht J., Clark R., González R. e Dellicour S. Segurança dos antimaláricos artemisinina e não artemisinina no primeiro trimestre de gravidez: Revisão das provas. Relatório Técnico da OMS. Em Imprensa.



