

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

JUAN GONZALO BARDÁLEZ RIVERA

CORRELAÇÃO DOS TEORES SÉRICOS ENTRE MEFLOQUINA E  
CARBOXIMEFLOQUINA COM OS TEORES DE COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES E  
TRIGLICERÍDEOS EM PACIENTES COM MALÁRIA POR *Plasmodium falciparum* NÃO  
COMPLICADA.

BELÉM  
2010

JUAN GONZALO BARDÁLEZ RIVERA

CORRELAÇÃO DOS TEORES SÉRICOS ENTRE MEFLOQUINA E  
CARBOXIMEFLOQUINA COM OS TEORES DE COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES E  
TRIGLICERÍDEOS EM PACIENTES COM MALÁRIA POR *Plasmodium falciparum* NÃO  
COMPLICADA.

Dissertação apresentada para obtenção do grau de  
mestre em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina  
Tropical, Universidade Federal do Pará.

Área de concentração: Patologia em Doenças  
tropicais

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira.

BELÉM  
2010

JUAN GONZALO BARDÁLEZ RIVERA

CORRELAÇÃO DOS TEORES SÉRICOS ENTRE MEFLOQUINA E  
CARBOXIMEFLOQUINA COM OS TEORES DE COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES E  
TRIGLICERÍDEOS EM PACIENTES COM MALÁRIA POR *Plasmodium falciparum* NÃO  
COMPLICADA.

Dissertação apresentada para obtenção do grau de  
mestre em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina  
Tropical, Universidade Federal do Pará.

Área de concentração: Patologia em Doenças  
tropicais

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira.

Data de aprovação:

Banca examinadora:

---

José Luiz Fernandes Vieira – Orientador  
Professor Doutor  
Universidade Federal do Pará

---

Sandro Percário  
Professor Doutor  
Universidade Federal do Pará

---

Flávio Vasconcelos  
Professor Doutor  
Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. Marta Chagas Monteiro  
Professor Doutor  
Universidade Federal do Pará

---

Hellen Thais Fuzii – Suplente  
Professor Doutor  
Universidade Federal do Pará

## DEDICATÓRIA

A Deus por tudo que ele representa.

Aos meus pais Juan e Mónica, pelos valores e princípios de vida que me ensinaram ao longo da minha vida, a minha irmã Valéria e ao meu filho Juan Fernando pela sua existência e pelo seu carinho.

A minha família que vive no Peru, por todo seu amor e carinho ao longo dessa vida, de constantes separações.

## AGRADECIMENTO

A Universidade Federal do Pará e ao Núcleo de Medicina Tropical, pela oportunidade de aprendizado;

Ao amigo e prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira, pela orientação e ensinamentos que contribuíram para o meu crescimento pessoal e científico;

Aos colegas do Laboratório de Toxicologia (LATOX), Michele, Priscila, Patrícia, pelos bons momentos proporcionados durante a realização deste trabalho;

Aos colegas do ambulatório de malária do Instituto Evandro Chagas, pela ajuda na realização deste trabalho;

Ao colega Julius Caseres pela ajuda nesse trabalho, o meu muito obrigado;

A bibliotecária Valdirene, pela ajuda na revisão e normatização desse trabalho;

A todas as pessoas que colaboraram direta ou indiretamente com a realização e conclusão desta dissertação.

“Eu nunca vi um animal selvagem sentir pena de si mesmo, Um pássaro cairá congelado e morto de um galho sem nunca ter sentido pena de si mesmo.”

*D. H. Lawrence*

## RESUMO

A malária é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, com mais de 100 milhões de casos e pelo menos um milhão de mortes por ano. É uma doença presente nos países de clima tropical e subtropical do planeta. No Brasil, ocorre principalmente na região Amazônica, onde as condições climáticas favorecem a reprodução do vetor e a disseminação da doença. Com o surgimento da resistência do vetor aos inseticidas, a falta de uma vacina eficaz e, principalmente, a resistência do plasmódio aos antimaláricos disponíveis atualmente, se observou um ressurgimento e o avanço da doença pelo mundo. Dentre os fármacos empregados no tratamento da doença se destaca a mefloquina, que apresenta elevada lipossolubilidade, estando associada especificamente a um polipetídeo (apo-A1) presente nas lipoproteínas de alta densidade (HDL). Desta forma, os eritrócitos infectados tendem a se ligar às partículas de HDL circulantes para obtenção do suprimento lipídico, o que favoreceria a passagem e o acúmulo do fármaco nestes. Contudo, pacientes com malária demonstram anormalidades no perfil lipídico, como diminuição dos valores do colesterol total, HDL e LDL, elevação dos valores da lactato desidrogenase e aumento moderado dos valores de triglicerídeos. O objetivo do trabalho consiste na correlação entre as concentrações séricas de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos com os teores séricos de mefloquina (MQ) e carboximefloquina (CMQ) em pacientes com malária por *Plasmodium falciparum* não complicada. Para isso foi utilizado à dosagem bioquímica, através do auto analisador Cobas-plus para a determinação dos teores séricos do colesterol e frações e triglicerídeos e a Cromatografia Líquida de alta eficiência para determinação das concentrações séricas de mefloquina e carboximefloquina. Foi observada diferença significativa nos níveis séricos de colesterol total, e das frações HDL e LDL, as quais aumentaram com o decorrer da evolução clínica dos pacientes, que corrobora com achados na literatura e foi observada diferença significativa nos níveis séricos de triglicerídeos, os quais reduziram com a evolução clínica dos pacientes.

**Palavras chave:** Malária, Mefloquina, Carboximefloquina, Lipoproteínas de alta densidade, Colesterol total, Triglicerídeos.

## ABSTRACT

Malaria is a major cause of morbidity and mortality worldwide, with over 100 million cases and at least one million deaths annually. It is a disease prevalent in the countries of tropical and subtropical climate of the planet. In Brazil, it occurs mainly in the Amazon region where climatic conditions favor the breeding of the vector and the spread of disease. With the emergence of vector resistance to insecticides, the lack of an effective vaccine, and especially the resistance of plasmodia to antimalarial drugs available today, there has been a resurgence and spread of the disease worldwide. Among the drugs used to treat the disease stands to mefloquine, which has high lipid solubility, being associated to a specific polipetídio (apo-A1) present in high density lipoproteins (HDL). Thus, infected erythrocytes tend to bind to circulating HDL particles to obtain the lipid supply, which would favor the passage and accumulation of the drug in these. However, malaria patients showed abnormal lipid profile, such as decreased levels of cholesterol total, HDL and LDL cholesterol, elevated values of lactate dehydrogenase, and a moderate increase of triglyceride level. This study is the correlation between serum concentrations of total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides in serum levels of mefloquine (MQ) and carboximefloquina (CMC) in patients with falciparum malaria not complicated. For this we used the biochemical determination through self-plush Cobas analyzer to determine the levels of serum cholesterol and triglycerides and high performance liquid chromatography for determination of serum levels of mefloquine and carboximefloquina. Significant difference in serum total cholesterol, and HDL and LDL, which increased over the course of clinical evaluation, which corroborates findings in the literature and there was significant difference in serum triglycerides, which decreased with clinical outcome of patients.

**Keywords:** Malaria, Mefloquine, Carboximefloquina, high density lipoprotein, total cholesterol, triglycerides.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Ciclo biológico do <i>plasmodium</i> ssp no mosquito e no homem.....	23
<b>Figura 2</b> – Distribuição global do risco de transmissão da malária, 2006.....	24
<b>Figura 3</b> – Proporção de casos de malária, por espécie de plasmódio. Amazônia Legal, 2007.....	25
<b>Figura 4</b> – Mapa do Risco de Transmissão (IPA) da Malária. Brasil, 2007.....	26
<b>Figura 5</b> – Número de casos de malária. Brasil, 1960 a 2007.....	26
<b>Figura 6</b> – Registro de casos de malária na Amazônia Legal 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009.....	27
<b>Figura 7</b> – Estrutura química da mefloquina.....	29
<b>Figura 8</b> – Carboximefloquina – principal metabólito da mefloquina.....	31
<b>Figura 9</b> – Fluxograma do procedimento analítico para determinação de mefloquina e carboximefloquina.....	48

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 01** – Cromatograma das soluções padrões de quinidina (21 µg / mL) (A), carboximefloquina (25 µg / mL) (B) e mefloquina (25 µg / mL) (C), segundo condições cromatográficas previamente padronizadas.....45
- Gráfico 02** – Curva de calibração de mefloquina no soro.....46
- Gráfico 03** – Curva de calibração da carboximefloquina no plasma.....47

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1** – Valores de referência de colesterol total, LDL, HDL e Triglicérides para indivíduos acima de 20 anos de idade de ambos os sexos.....42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 6.1</b> – Tempo de retenção das soluções padrões de MQ (25 µg/mL), CMQ (25 µg/mL) e PI (21 µg/mL), segundo condições cromatográficas previamente padronizadas .....	46
<b>Tabela 6.2</b> – Curva de calibração da mefloquina no soro.....	47
<b>Tabela 6.3</b> – Curva de calibração da carboximefloquina no soro.....	47
<b>Tabela 9.1</b> – Características dos participantes do estudo.....	52
<b>Tabela 9.2</b> – Parasitemia dos pacientes no decorrer do estudo, expressa como média geométrica e desvio padrão.....	52
<b>Tabela 9.3</b> – Porcentagem de participantes do estudo e o respectivo dia de clareamento da parasitemia.....	53
<b>Tabela 9.4</b> – Teores de Mefloquina e Carboximefloquina, em µg/ml, e respectivo intervalo de concentrações em soro de pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> .....	53
<b>Tabela 9.5</b> – Correlação entre os teores de Mefloquina e Carboximefloquina em ug/ml, nas amostras de soro analisadas nos diversos dias de estudo.....	54
<b>Tabela 9.6</b> – Teores médios de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos dos participantes nos diversos dias do estudo.....	54
<b>Tabela 9.7</b> – Correlação entre teores séricos de colesterol total e de Mefloquina em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> nos diversos dias de estudo.....	55
<b>Tabela 9.8</b> – Correlação entre colesterol total e os teores séricos de Carboximefloquina em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> nos diversos dias de estudo.....	55
<b>Tabela 9.9</b> – Correlação entre a fração HDL e os teores séricos de Mefloquina em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> nos diversos dias de estudo.....	56
<b>Tabela 9.10</b> – Correlação entre a fração HDL e os teores séricos de Carboximefloquina em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> nos diversos dias de estudo.....	56
<b>Tabela 9.11</b> – Correlação entre a fração LDL e os teores séricos de mefloquina em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> nos diversos dias de estudo.....	56

<b>Tabela 9.12</b> – Correlação entre a fração LDL e os teores séricos de carboximefloquina em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> nos diversos dias de estudo.....	57
<b>Tabela 9.13</b> – Correlação entre os teores séricos de Triglicerídeos e de Mefloquina em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> nos diversos dias do estudo.....	57
<b>Tabela 9.14</b> – Correlação entre os teores séricos de Triglicerídeos e de Carboximefloquina em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> nos diversos dias do estudo.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C18	Grupo Octadecil
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CF3	Trifluorometil
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CMQ	Carboximefloquina
FDA	Food and Drug Administration
FNS	Fundação Nacional de Saúde
H	Hora
ICH	International Conference on Harmonization
IPA	Índice Parasitário Anual
L/kg	litro/kilograma
LQ	Limite de Quantificação
M	Molar
Mm	Milímetro
mg/Kg	miligrama/kilo
mg/ml	miligrama/mililitro
MQ	Mefloquina
MTBE	Éter metil-terc-butílico
m/v	Massa/volume
MS	Ministério da Saúde
NaOH	Hidróxido de Sódio
ng/mL	nanograma/mililitro
nm	Nanômetro
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
PI	Padrão interno
pKa	- log da constante de ionização de um ácido
QI	Quinidina
RPM	rotações por minuto
RAVREDA	Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas

SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
v/v	Volume/volume
UFPA	Universidade Federal do Pará
UV	Ultravioleta
WHO	World Health Organization
µg/mL	micrograma/mililitro
µg/L	micrograma/litro

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>14</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>20</b>
2.1 HISTÓRICO.....	20
2.2 VETORES DA MALÁRIA.....	20
2.3 AGENTES ETIOLÓGICOS DA MALÁRIA.....	21
2.4 TRANSMISSÃO E CICLO EVOLUTIVO.....	22
2.5 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA.....	24
2.6 FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS.....	28
2.7 MEFLOQUINA.....	29
<b>2.7.1 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DA MEFLOQUINA.....</b>	<b>30</b>
2.7.1.1 Absorção.....	30
2.7.1.2 Distribuição.....	31
2.7.1.3 Biotransformação.....	32
2.7.1.4 Excreção.....	32
2.7.1.5 Mecanismo de ação da mefloquina.....	33
2.7.1.6 Efeitos adversos.....	33
2.7.1.7 Efeitos tóxicos.....	34
2.7.1.8 Contra-indicações.....	34
2.7.1.9 Mefloquina e as lipoproteínas.....	35
<b>3 PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES COM MALÁRIA.....</b>	<b>37</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>39</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
5.1 OBJETIVO GERAL.....	40
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
<b>6 METODOLOGIA.....</b>	<b>41</b>

6.1 TIPO DE ESTUDO.....	41
6.2 LOCAL DA PESQUISA.....	41
6.3 POPULAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO .....	41
<b>6.3.1 Critérios de inclusão.....</b>	<b>41</b>
<b>6.3.2 Critérios de exclusão.....</b>	<b>42</b>
6.4 PROCEDIMENTOS.....	42
<b>6.4.1 Amostras.....</b>	<b>42</b>
<b>6.4.2 Esquema terapêutico.....</b>	<b>42</b>
<b>6.4.3 Dosagem do colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos.....</b>	<b>43</b>
6.5 DETERMINAÇÃO DE MEFLOQUINA E CARBOXIMEFLOQUINA.....	44
<b>6.5.1 Reagentes e soluções de referência.....</b>	<b>44</b>
<b>6.5.2 Preparação das soluções-padrão.....</b>	<b>44</b>
6.5.2.1 Soluções estoque.....	44
6.5.2.2 Soluções de trabalho.....	44
<b>6.5.3 Aparelhos e equipamentos .....</b>	<b>45</b>
<b>6.5.4 Condições cromatográficas.....</b>	<b>45</b>
<b>6.5.5 Tempo de retenção da Mefloquina, Carboximefloquina e Quinidina.....</b>	<b>45</b>
<b>6.5.6 Curva de calibração.....</b>	<b>46</b>
<b>6.5.7 Procedimento de extração de mefloquina e carboximefloquina da matriz biológica.....</b>	<b>48</b>
<b>7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>50</b>
<b>8 ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>51</b>
<b>9 RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
9.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	52
9.2 TEORES DE MEFLOQUINA E CARBOXIMEFLOQUINA NAS AMOSTRAS DE SORO E RESPECTIVAS COMPARAÇÕES E CORRELAÇÕES.....	53
9.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS ASSOCIADOS AO LÍPIDOGRAMA.....	54
9.4 CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E OS TEORES SÉRICOS DE MEFLOQUINA E CARBOXIMEFLOQUINA.....	55
<b>10 DISCUSSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>11 CONCLUSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A malária é um dos problemas de saúde pública mais persistentes do nosso tempo (STRATTON et al., 2008). Causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que são transmitidos, principalmente, através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. Mais de 400 espécies de *Anopheles* estão distribuídas pelo planeta, no entanto, somente 60 são consideradas vetores naturais da doença. Cerca de 100 espécies de plasmódios infectam diversos animais, contudo somente quatro causam a doença no homem, a saber: *P. vivax*; *P. falciparum*; *P. ovale* e o *P. malariae* (GREENWOOD et al., 2005; TUTEJA, 2007a).

Distribui-se principalmente nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. Estima-se que ocorram 100 milhões de casos novos e um milhão de óbitos ao ano, principalmente na África sub-saariana, onde crianças de até cinco anos de idade e grávidas constituem os grupos de risco (KAGER, 2002; WHITTY et al., 2008).

Na América Latina, a maioria dos casos é registrada na Amazônia Legal (composta pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), com cerca de 500 mil por ano. Isto se deve, ao desenvolvimento intensificado nas décadas de 70 e 80, como a implantação de projetos de colonização e expansão da fronteira agrícola, construção de estradas e hidrelétricas, extração de madeira e mineração, os quais promoveram aumento desordenado do fluxo migratório, atraindo moradores de outras regiões do país, que somado as precárias condições socioeconômicas da população migrante, determinaram o crescimento da doença (BRASIL/MS/FNS, 2001).

No Brasil, a malária é causada principalmente pelo *P. vivax* e *P. falciparum*, sendo o primeiro responsável pelo maior número dos casos, enquanto o segundo pelos quadros clínicos graves da doença (Brasil/MS/FNS, 2005). Dados do Programa Nacional de Controle da Malaria (PNCM), da Secretaria de Vigilância em Saúde, apontam para redução expressiva no número de casos nos últimos anos. Em 2005 foram notificados 607.827 casos, em 2007, 457.659 registros, o que representou redução de 24,7% e no ano de 2008 foi superior a 300.000. Colaboraram para esta situação, o diagnóstico precoce e o pronto tratamento; o planejamento e a implantação de medidas seletivas e sustentáveis de controle, ajustadas as características particulares da transmissão de cada localidade; a prevenção e contenção das epidemias e o monitoramento regular dos determinantes ecológicos, sociais e econômicos (BRASIL/MS/FNS/2010).

Por outro lado, o ressurgimento e o avanço da malária no mundo são devidos ao baixo impacto dos programas de erradicação e controle da doença adotado por alguns países nos últimos anos; a resistência do vetor ao diclorodifeniltricloroetano (DDT); a seleção de mosquitos resistentes; a falta de infraestrutura dos programas de controle do vetor; a ausência de vacina eficaz e o avanço da resistência aos anti-maláricos (TALISUNA et al.,2004; SAHU et al.,2008).

Dentre os fármacos empregados atualmente no tratamento da malária se destaca a mefloquina, um potente esquizonticida sanguíneo de ação prolongada que atua nos estágios intraeritrocíticos assexuados do plasmódio, particularmente sob as formas trofozoíta e esquizonte do *P. falciparum* e do *P. vivax*, interrompendo a esquizogonia eritrocitária e, como conseqüência, abolindo as manifestações clínicas. Ressalta-se que a eliminação total dos parasitas ocorre em cerca de três dias (TAVAREZ, 1996).

A principal modificação estrutural resultante da ação da mefloquina no o *P. falciparum* é o aumento dos vacúolos alimentares, alterando a digestão, provavelmente por se unir a hematina, ou por inibição da heme polimerase, impedindo a polimerização do heme, com crescente acúmulo de ferroprotoporfirina IX (Fe(III)PPIX) no vacúolo digestivo (PALMER et al., 1993).

A mefloquina por ser altamente lipossolúvel, associa-se especificamente a um polipeptídeo denominado apo-A1, presente nas lipoproteínas de alta densidade (HDL). Eritrócitos infectados tendem a se ligar às partículas de HDL circulantes para obtenção do suprimento de lipídios, o que facilita a passagem e o acúmulo do fármaco, transferido pelas translocases e pelos fosfolipídios através das proteínas de transferências de lipídios (FOLEY; TILLEY, 1998).

Pacientes com malária grave por *P. falciparum* demonstraram anormalidades no perfil lipídico, como diminuição do colesterol total, HDL e LDL, elevação da lactato desidrogenase e aumento moderado dos valores de triglicerídeos (FAUCHER; TALLENT, 2002; SIBMOOH et al., 2004). Kim et al (2008), observaram na infecção por *P. vivax* diminuição do colesterol total, HDL e LDL. No entanto, os triglicerídeos não foram alterados ou tiveram diminuição significativa. Neste sentido, propõe-se estabelecer a relação entre os níveis de colesterol total, HDL e triglicerídeos com os teores séricos de mefloquina e carboximefloquina, em pacientes com malária falciparum não grave provenientes da região amazônica, a fim de responder a hipótese de que neste grupo de pacientes as concentrações séricas de mefloquina e seu principal metabólito carboxilado independem dos níveis de triglicerídeos, colesterol total e frações LDL e HDL.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 HISTÓRICO

Desde a pré-história o homem do Velho Mundo foi acometido pela malária. Acredita-se que a doença originou-se na África, berço da raça humana, e avançou pelas regiões mais quentes do globo, resultante das migrações que ocorreram à costa do mediterrâneo, à mesopotâmia, a península indiana e ao sudoeste da Ásia. No novo mundo, pouco se sabe como a doença chegou. É possível que o *P. vivax* e o *P. malariae* tenham sido trazidos do sudoeste da Ásia, através das viagens pelo oceano pacífico. Enquanto o *P. falciparum* tenha chegado com os escravos africanos para a América Central, na época pré-colombiana (THE ROLL BACK MALARIA, 2008).

Poucas informações consistentes relataram com precisão os primeiros casos clínicos da doença, porém Hipócrates já descrevia sua existência (SOUZA et al., 1997). Os povos antigos acreditavam que era causada pelas emanações e miasmas oriundos dos pântanos. Desta forma, a expressão inicial usada para a doença era de “mal aire”, de origem italiana que significa mau ar, insalubre ou que pode trazer doenças (SUCEN, 2009).

Em 1880, coube ao cirurgião do exército francês Charles Laveran identificar e descrever os parasitas da malária no interior dos glóbulos vermelhos humanos. Enquanto Ronald Ross relatou o mecanismo de transmissão por vetores (FUNASA, 2001).

No Brasil, os primeiros registros remontam ao início do século XX, em estudos realizados por Oswaldo Cruz e Carlos Chagas do Instituto Experimental de Manguinhos, objetivando a proteção das populações residentes nas áreas de transmissão (1905-1913). A partir de 1913, o Governo Federal adotou diversas condutas, algumas das quais perduram até hoje, para redução da incidência da doença (MARCOS; GUTIERREZ, 1994).

### 2.2 VETORES DA MALÁRIA

Os mosquitos do gênero *Anopheles*, pertencente à ordem dos dípteros e a família *Culicidae*. (BRASIL/FNS/SVS/2005). Existem mais de 400 espécies de *Anop-*

heles, porém somente 60 são reconhecidas como vetores dos parasitas da malária (CONSOLI ; OLIVEIRA, 1994).

Alguns fatores corroboram para o pleno desenvolvimento do parasita no mosquito tais como temperatura e umidade. Pois, quanto maior for à temperatura do ambiente, melhor será o desenvolvimento do parasita, bem como sua sobrevivência será mais longa, permitindo assim que se complete o ciclo esporogônico (CDC, 2008).

Nas Américas, os principais vetores são: *Anopheles darlingi* encontrado do México até a Argentina (SUAREZ et al.,1991); *A. aquasalis* do Canadá até a Costa Rica e Panamá (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994); *A. albimanus* distribuído pelo México, Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicarágua, Panamá, Colômbia, República Dominicana e Equador (OPAS, 1996); *A. nuneztovari*, na Colômbia e Venezuela (FRAHIA; BRITTO, 1983) e *A. bellator*, importante transmissor nas Guianas, Trinidad e Leste da Venezuela (CONSOLLI; OLIVEIRA, 1994).

No Brasil, os principais vetores são: *A. (N) darlingi*, *A. (N) aquasalis*, *A. (N) albitarsis*, *A. (K) cruzi* e *A. (K) bellator*. Costumeiramente, estes mosquitos se desenvolvem nas águas limpas e sombreadas dos remansos dos rios, córregos, igarapés, lagoas, represas, açudes, valetas de irrigação, alagados e pântanos. Por sua vez, a subespécie *Kerteszia* cresce nas águas acumuladas nas bromeliáceas, conhecidas no Sul do País como gravatás (BRASIL/FNS/SVS/ 2005a). Popularmente, são conhecidos por “carapanã”, “muriçoca”, “sovela”, “mosquito-prego” e “bicuda” (BRASIL/FNS/SVS/2005b).

Na Amazônia brasileira, *A. (N) darlingi* é considerada a espécie de maior importância epidemiológica. Isto se deve a abundância, ampla distribuição, alto grau de antropofilia e endofagia e capacidade de transmitir diferentes espécies de plasmódios (CONN; PÓVOA, 2006).

### 2.3 AGENTES ETIOLÓGICOS DA MALÁRIA

Os protozoários do gênero *Plasmodium*, família *Plasmodiidae*, subordem *Haemosporina*, ordem *Eucoccidiida*, subclasse *Coccidia*, classe *Coccidiida* e filo *Apicomplexa* (LAINSON, 1992). São unicelulares e eucarióticos. Mais de 100 espécies podem infectar diversos animais, contudo somente quatro são infectantes para os seres humanos, a saber: *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium ovale* e o *Plasmodium malariae*. Estas apresentam diferenças morfológicas, imunológicas,

na distribuição geográfica, no diagnóstico, no tratamento e na resposta terapêutica (TUTEJA, 2007 b).

*P. vivax* apresenta ampla distribuição geográfica, prevalecendo nas zonas temperadas, subtropicais e tropicais. Já o *P. falciparum* é encontrado nas zonas tropicais e subtropicais. O *P. malarie* nas mesmas regiões do *P. falciparum*, contudo com baixa frequência. Enquanto o *P. ovale* apresenta baixa prevalência na África tropical e esporádica nas outras partes do mundo (BRUCE-CHWATT, 1987).

O *P. malarie* e o *P. ovale* causam baixa morbidade. Já com o *P. vivax* podem ser observadas infecções brandas e raros casos graves. O *P. falciparum* causa infecção que compromete a vida dos indivíduos não imunes, acarretando anemia severa e deficiência de alguns órgãos, como rins, fígado e o sistema nervoso central (COLLINS; PASKEWITZ, 1995, NEWTON et al., 2000). O *P. vivax* e *P. ovale* são reconhecidos por causarem terças benignas. O *P. falciparum* a terça maligna e o *P. malarie* causa a malária do tipo quartã (DESPOMNIER; GWADZ; HOTEZ, 2009).

## 2.4 TRANSMISSÃO E CICLO EVOLUTIVO

É transmitida naturalmente pela picada da fêmea infectada do mosquito anofelino, pois somente esta é hematófoga e precisa de sangue para amadurecer seus ovos. Enquanto o macho se alimenta do néctar das plantas (REY, 1992).

O ciclo de vida para as quatro espécies de plasmódios é similar e consiste em duas fases distintas: uma assexuada e outra sexuada (FIGURA 01). A primeira ocorre no homem; inicialmente no fígado (pré-eritrocítica) e a seguir no interior dos eritrócitos (eritrocítica). A fase sexuada ocorre no mosquito (DESPOMNIER; GWADZ; HOTEZ, 2009).

A fase assexuada se inicia quando o mosquito infectado realiza o repasto sanguíneo, inoculando os esporozoítas, que são as formas infectantes, os quais circulam pela corrente sanguínea por 30 minutos até invasão dos hepatócitos. Nesta fase, o parasita está recoberto pela proteína circunsporozoíto (CS) e pela proteína adesiva relacionada a trombospondina (TRAP), que são responsáveis por mediar o processo de invasão do hepatócito e a formação do vacúolo parasitóforo (PHILLIPS, 2001), no qual o esporozoíto se diferencia em trofozoíto pré-eritrocítico, que se multi-

plica por reprodução assexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais e, posteriormente, milhões de merozoítos (CDC, 2008).

Durante a fase assexuada, formas dormentes chamadas de hipnozoítas são originadas, tanto no *P. vivax* quanto no *P. ovale* e podem permanecer assim por meses ou anos até serem reativadas e completarem o ciclo, ocasionando assim as recaídas. No *P. falciparum* e *P. malarie*, estas formas não são encontradas (DESPOMNIER; GWADZ; HOTEZ, 2009).

Posteriormente, os merozoítas hepáticos penetram nas hemácias e se transformam em trofozoítas jovens, crescem e se dividem por esquizogonia, dando origem aos esquizontes hemáticos, que após o rompimento das hemácias, liberam os merozoítas na circulação, os quais invadem outras hemácias repetindo o ciclo. Esta fase é denominada de esquizogonia eritrocítica. Os merozoítas podem se diferenciar em gametócito masculino (microgametócito) e feminino (macrogametócito), as quais são as formas infectantes para o mosquito (BRUCE-CHWATT, 1987).

No *P. vivax*, *P. falciparum* e no *P. ovale*, a esquizogonia hemática dura cerca de 48 horas, enquanto no *P. malarie* é de 72 horas. A lise dos eritrócitos resultante da esquizogonia, é responsável pelas manifestações clínicas mais proeminentes da doença, quer sejam acessos de febre e anemia (COLLINS; PASKEWITZ, 1995).

A fase sexuada ou esporogônica inicia durante o repasto sanguíneo do vetor em um indivíduo infectado, que os gametócitos machos e fêmeas os quais irão evoluir no interior do mosquito (CDC, 2008). No intestino médio, alguns fatores corroboram para a gametogênese, como temperatura inferior a 30 °C, pH e baixa pressão de CO<sub>2</sub>. Os microgametócitos, por exflagelação originam oito microgametas que fertilizarão o macrogameta gerando o ovo ou zigoto. Após 18 a 24 horas, tornam-se alongados e móveis e são denominados oocinetos, os quais atravessam a matriz peritrófica alcançando a parede gástrica do intestino médio, onde se encistam na camada epitelial do órgão, originando o oocisto (REBÊLO, 2001), que sofre divisão esporogônica, originando os esporozoítos, que são liberados na hemolinfa, se disseminam pelo vetor e alcançam as glândulas salivares (WHITTEN et al., 2006). Este, ao exercer nova hematofagia, inocula os esporozoítos presentes na saliva, iniciando um novo ciclo (REBÊLO, 2001).



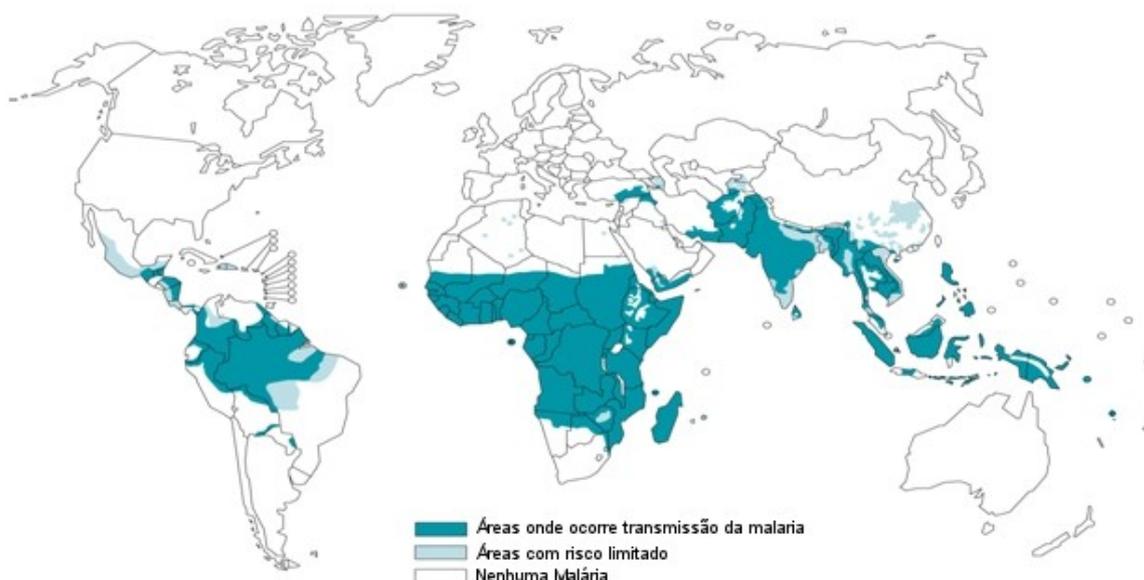


Figura 2: Distribuição global do risco de transmissão da malária, 2006  
 FONTE: WHO, 2005.

É uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundial, com mais 100 milhões de casos e um milhão de óbitos/ano. Acredita-se que 90% destes ocorram na África subsaariana, associados à infecção pelo *P. falciparum*, principalmente entre crianças menores de cinco anos de idade, gestantes e indivíduos não imunes (por exemplo, viajantes e trabalhadores estrangeiros). A doença atinge de forma desproporcional as camadas mais pobres que não conseguem acesso a um tratamento eficaz (SUH et al.,2004, WINSTANLEY et al.,2004; WHITTY et al.,2008).

Nas Américas é endêmica em 21 países e em algumas áreas, continua a gerar elevado impacto econômico direto e indireto para as famílias e os serviços de saúde (OPAS, 2009). Acrescenta-se o agravamento da situação epidemiológica nas últimas décadas, mesmo na presença de medidas vinculadas aos programas oficiais de controle implantadas em diversos países (ROCHA et al.,2006).

No Brasil, o maior número de casos é registrado na Amazônia Brasileira (BRASIL/MS/FNS, 2001). Até a década de 80, houve uma relativa igualdade entre as espécies parasitárias. A partir de então, se nota um desequilíbrio no número de registro das duas espécies, que culminou com a predominância do *P. vivax*. Em 2008, os estados do Pará, Amazonas e Rondônia destacaram-se pela intensidade da transmissão, sendo responsáveis por 76% dos casos, prevalecendo às infecções pelo *P. vivax* (80,8%) sobre o *P. falciparum* (19,2%) (FIGURA 03) (BRASIL/MS/FNS, 2008).

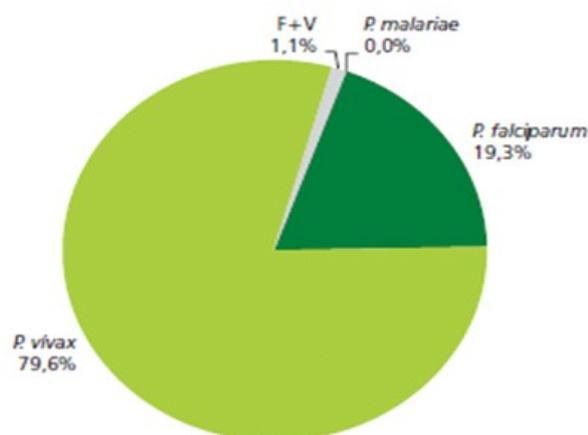


Figura 3. Proporção de casos de malária, por espécie de plasmódio. Amazônia legal, 2007  
 FONTE: BRASIL/MS/FNS/2008

Em 1999 foi criado pelo governo brasileiro, o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária (PIACM), destinado a reduzir sua incidência em 50% até o final de 2001. No Estado do Pará houve redução de 34,01% no número de casos, no período 1999-2001. A seguir, o governo brasileiro criou o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), objetivando fornecer diretrizes aos governos federal, estadual e municipal, em parceria com a sociedade organizada, para execução de ações de controle da doença, dentre estas a estruturação das unidades de saúde e o controle dos riscos de transmissão (ROCHA et al.,2006).

Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde demonstraram redução expressiva da doença na região da Amazônia Brasileira (FIGURA 04). No período de janeiro a setembro de 2008 foram notificados 241.420 casos da doença, e 362.518 na mesma época em 2007, representando redução de 33,4%. Neste período, o Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica (Sivep-Malária) do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) registrou diminuição de 50,3% dos casos de infecção pelo *P. falciparum*, principal responsável pela forma mais grave (FIGURA 05) (SIVEP-MALÁRIA E DATASUS, 2009). O que se refletiu na redução do número de internações decorrentes da malária falciparum, que apresentou redução de 43,9%, no período de janeiro de 2007 a agosto de 2008. Corroboraram para este quadro, a expansão da rede de diagnóstico, o tratamento oportuno e adequado dos pacientes e a alteração do esquema terapêutico de primeira linha para malária falciparum (SIVEP-MALÁRIA E DATASUS, 2009).

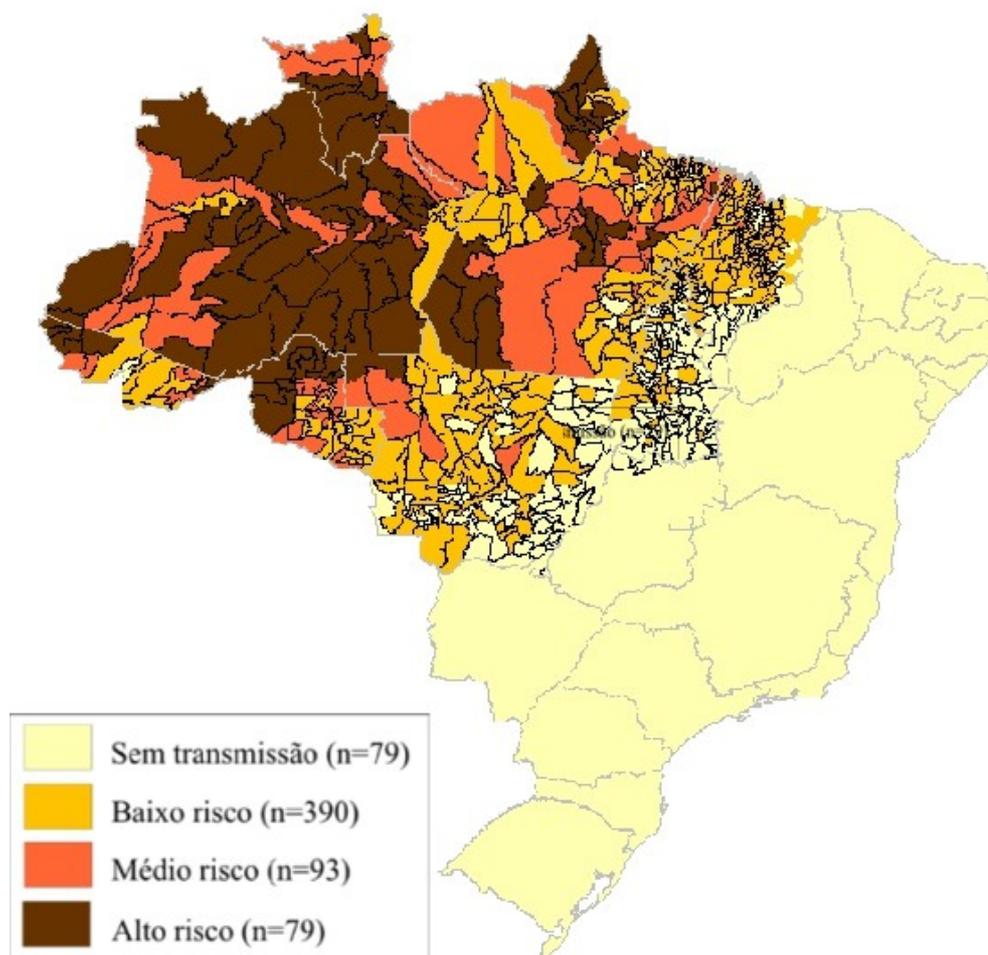


Figura 4: Mapa do Risco de Transmissão (IPA) da Malária. Brasil, 2007  
 FONTE: Sivep\_malária/SVS/MS – atualizada em 24.10.2008.

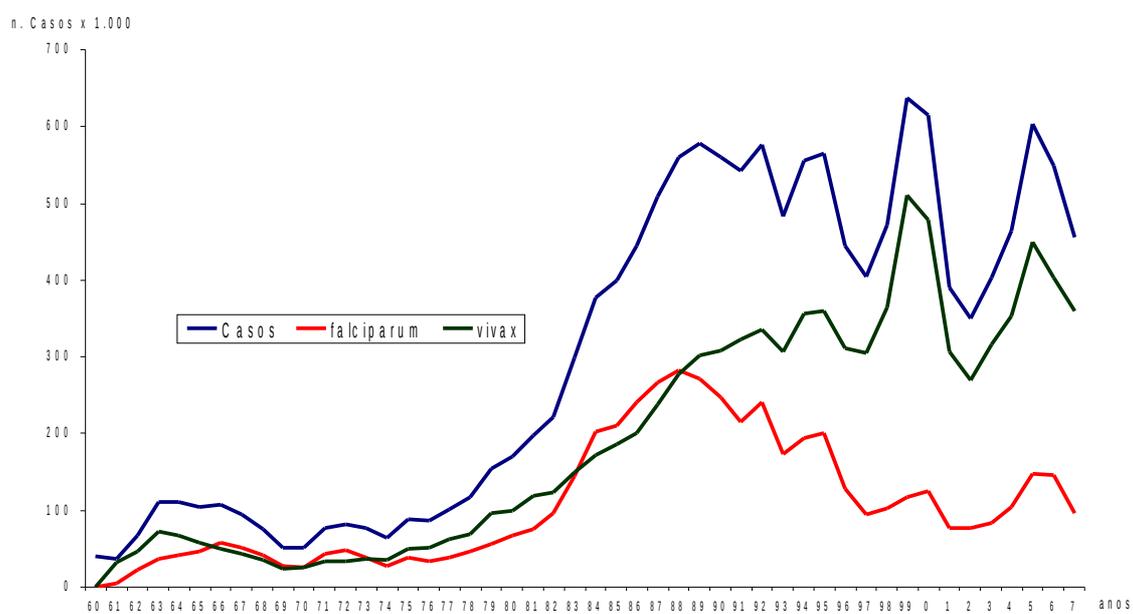


Figura 5: Número de casos de malária. Brasil, 1960 a 2007  
 FONTE: Sivep\_malária/SVS/MS – atualizada em 24.10.2008.

No estado do Pará foram registrados 69.213 casos de malária no ano de 2008 e 98.756 em 2009. Destes, 16,6% e 22,6% causados por *P. falciparum*, respectivamente. O número de internações aumentou, pois em 2008 foram registradas 781 e 1167 em 2009 (acesso a <http://www.datasus.gov.br>).

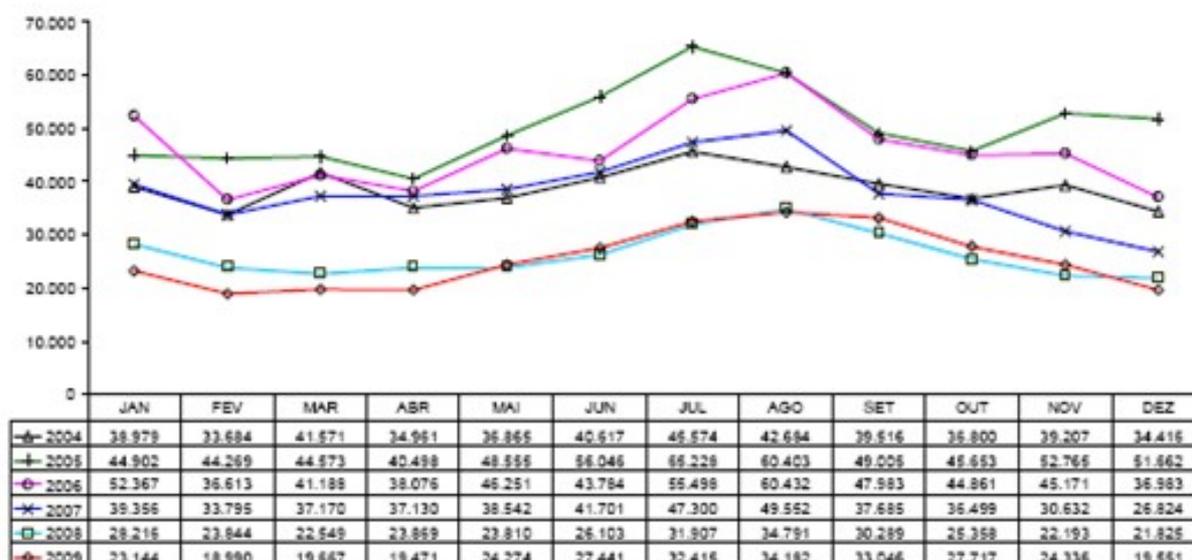


Figura 6: Registro de casos de malária na Amazônia Legal 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009.

FONTE: Sivep-Malária/SVS/MS- atualizado em 01.02.2009

## 2.6 FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

No século XVII, os padres jesuítas relataram o uso por populações indígenas da América do Sul de chás e bebidas preparadas com a casca de uma árvore nativa do Peru, para o tratamento de alguns tipos de febre. Posteriormente, em 1742, esta árvore recebeu o nome científico de *Cinchona sp.* Em 1820, os pesquisadores Pierre Pelletier e Joseph Caventau, isolaram os alcalóides ativos da casca da cinchona e demonstraram que a quinina era o principal componente ativo (CUNICO et al.,2008).

Desde então vários esforços foram despendidos para sintetizar a quinina, entretanto a síntese era difícil e a produção em larga escala economicamente inviável. Neste sentido, novos fármacos antimaláricos foram desenvolvidos, como a Amodiaquina, Primaquina, Proguanil, Pirimetamina e Cloroquina (CUNICO et al.,2008).

A quimioterapia antimalárica desempenha importante papel no combate a doença, e quando empregada de maneira racional, pode interromper a transmissão (BRASIL/MS/SUCAM/1990). Os objetivos devem abranger situações definidas e associadas aos aspectos clínicos, parasitológicos e epidemiológicos, bem como a disponibilidade de recurso diagnóstico e terapêutico, uma vez que o tratamento da malária visa à interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas. Contudo, pela diversidade do ciclo do plasmódio, também é importante promover a erradicação das formas latentes do parasita, evitando assim as recaídas (BRASIL/MS/FNS, 2001).

Dentre os fármacos disponíveis, nenhum atua sobre todos os estágios do ciclo de vida do plasmódio, promovendo sua inativação ou morte. Dentre estes se destacam os derivados quinolínicos (cloroquina, quinina, mefloquina e outros) que inibem a atividade da heme-polimerase no vacúolo digestivo do parasita; os antifolatos (pirimetamina, dapsona, pirimetamina-sulfadoxina e outros) que agem sobre as formas intra-hepáticas, excluindo os hipnozoítas; derivados da artemisinina (artemisina, artemeter e artesunato) que atuam no vacúolo digestivo do parasita, interferindo na conversão do heme em hemozoína não tóxica e os antibióticos (clindamicina, tetraciclina e atovaquona) que apresentam efeito sinérgico, quando usados em associação com os derivados quinolínicos, aumentando assim a ação esquizonticida (CHASSAIGNE, 2001).

No Brasil a associação quinina e doxiciclina para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada foi utilizada por vários anos. Entretanto, estudos recentes demonstraram redução da eficácia, resultante da resistência do *P. falciparum* e da diminuição da aderência ao tratamento proposto. Em 2005 foi implantado um novo esquema no combate a malária *falciparum*, utilizando derivados da artemisinina, associados a outros fármacos, como a associação mefloquina e artesunato (BRASIL/MS/SVS, 2007).

## 2.7 MEFLOQUINA

Em 1960, o Programa de Malária do Instituto de Pesquisa Militar Walter Reed, do Governo dos Estados Unidos, iniciou o desenvolvimento de antimaláricos eficazes contra cepas resistentes de *P. falciparum* e a mefloquina [dl-eritro- $\alpha$ (2-piperidil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinoleínametanol] foi selecionada dentre 300 compostos pela elevada atividade antimalárica (PALMER et al., 1993).

Apresenta estrutura similar a quinina (FIGURA 7). É administrada sob a forma de comprimidos e apresenta ação esquizotocidas sanguíneos, tanto nas cepas de *P. falciparum* sensíveis, quanto naquelas resistentes à cloroquina. Contudo, não apresenta ação contra os gametócitos e as formas intra-hepáticas do plasmódio (PALMER et al., 1993). Algumas evidências sugerem que apresente ação esporontocida (COLEMAN, 1988). É empregada no tratamento da malária falciparum não complicada e grave e na quimioprevenção nas áreas com elevado risco de transmissão de *P. falciparum* resistente a cloroquina (SALLES; SALLES, 2000; KOROKOVAS; BURCKHALTER, 1998).

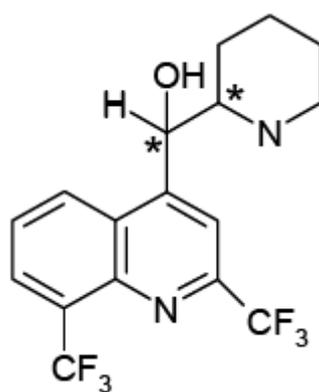


Figura 7: Estrutura química da mefloquina.  
Fonte: Adaptado de GREEN et al. (1999).

## 2.7.1 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DA MEFLOQUINA

### 2.7.1.1 Absorção

É administrada pela via oral, com meia-vida de absorção de aproximadamente duas horas, sendo que a biodisponibilidade oral absoluta ainda não foi determinada, pois a forma intravenosa não está disponível (SCHWARTZ et al., 1982). Entretanto, a biodisponibilidade do comprimido comparado à solução oral é cerca de 85% (LARIAM, 2004).

Crevoisier et al. (1997), demonstraram em voluntários saudáveis que a ingestão de mefloquina na presença de água ou alimentos aumenta a velocidade e a quantidade do fármaco absorvido, elevando a biodisponibilidade em até 40%. Contudo, Dao et al. (2005), observaram que uma refeição gordurosa não aumentou de ma-

neira significativa este valor nos paciente com malária falciparum após dose única de 15 mg/Kg. Na fase aguda da doença em crianças a ingestão conjunta de alimentos não corrige a redução da absorção de mefloquina observada neste período. Além disso, a administração do fármaco na convalescença aumenta a biodisponibilidade, o que se deve ao fato do paciente estar sem febre e com funções gastrintestinais normais (ASHELY et al., 2006).

Também foi observado que nos indivíduos saudáveis a mefloquina apresenta pico de concentração plasmática de 0,05 a 0,11 µg/mL após seis a 24 horas (média de 17 h) da ingestão de dose única de 250mg do fármaco. Porém, nos pacientes com malária falciparum não complicada, este valor é duas a três vezes superior, isto é, de 0,112 a 0,209 µg/mL, o que pode estar associado a contração do volume de distribuição aparente total (KARBWANG; WHITE, 1990). A ingestão de 250 mg de mefloquina semanalmente produz concentrações plasmáticas máximas de 1000 a 2000 µg/L após sete a 10 semanas de tratamento (LARIAM, 2004).

Vale ressaltar que a ocorrência de êmese, até uma hora após administração do medicamento, reduz suas concentrações sanguíneas e pode ocasionar falha terapêutica (KARBWANG; NA-BANGCHANG, 1994).

#### 2.7.1.2 Distribuição

O volume de distribuição aparente nos adultos saudáveis, após dose única de 250 mg, é de aproximadamente 20 L/Kg, indicando extensa distribuição tecidual e prolongada atividade. É detectada em altas concentrações em órgãos como: pulmão, fígado, rins, músculos, tecido adiposo (pelo tropismo pelos lisossomos) e eritrócitos (KARBWANG; WHITE, 1990). Soma-se também, a elevada ligação às proteínas plasmáticas (>98%) (SALLES; SALLES, 2000). Atravessa as barreiras hematencefálica (BAUDRY et al., 1997) e a placentária, chegando ao feto em pequena concentração (BARZAGO et al., 1994).

Nas grávidas, o volume de distribuição sanguíneo esta aumentando devido à expansão do líquido intracelular e da ligação tecidual. Assim, doses maiores são necessárias para alcançar níveis sanguíneos similares àqueles observados nas não grávidas (NA-BANGCHANG et al., 1994).

### 2.7.1.3 Biotransformação

Acredita-se que a mefloquina seja biotransformada pela subfamília 3A do citocromo P-450 (FONTAINE et al., 2000) originando em humanos produtos de biotransformação carboxilados e hidroxilados. O principal é a carboximefloquina, que diferentemente do composto original, não apresenta centros quirais (FIGURA 08) (KARBWANG; NA-BANGCHANG, 1994). Nos voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos do metabólito surgem em cerca de duas a quatro horas após dose única oral e a concentração plasmática máxima pode exceder até 50% aquela do fármaco original após duas semanas (SCHWARTZ et al., 1982). Estudo realizado por Hakanson et al. (1990) *in vitro* demonstrou ausência de atividade antimalárica da carboximefloquina.

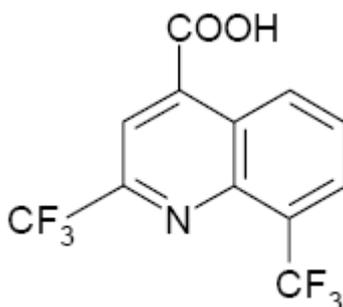


Figura 8: Carboximefloquina – principal metabólito da mefloquina.  
Fonte: Adaptado de GREEN et al. (1999).

### 2.7.1.4 Excreção

Ocorre principalmente pela via fecal, com substancial circulação entero-hepática. Pequena quantidade inalterada é excretada pela urina (SCHWARTZ et al., 1982). Aproximadamente 3 a 4% é secretada pelo leite materno, seguida de dose equivalente a 250 mg de base livre (LARIAM, 2004).

A meia-vida de eliminação é prolongada entre 10 a 40 dias, com média de 21 dias (BRASIL/MS/FNS, 2001). A carboximefloquina apresenta meia-vida de 26 dias, sendo excretada de forma mais lenta que o fármaco original (ASHLEY et al., 2006). Ressalta-se que nos pacientes com malária falciparum não complicada a meia vida de eliminação é reduzida (13 dias), devido à diminuição da recirculação entero-hepática (LOOAREESUWAN et al., 1982; KARBWANG; NA-BANCHANG, 1994).

### 2.7.1.5 Mecanismo de ação da mefloquina

O mecanismo de ação dos quinolinometanóis não é bem conhecido, porém pode envolver ligação direta ao grupo heme e inibição da heme polimerase (FOLEY; TILLEY, 1998). Sabe-se que no interior da hemácia parasitada, o plasmódio se alimenta de pequenas partículas de hemoglobina que são degradadas no vacúolo digestivo por diversas proteases chamadas plasmecinas, originando um composto tóxico do grupo heme denominado ferriprotoporfirina IX (Fe (III) PPIX) (EGAN; MARQUES, 1999). O plasmódio utiliza a heme polimerase para catalisar a detoxificação da Fe (III) PPIX, a hemozoína ou pigmento malárico (SULLIVAN et al., 1998).

Acredita-se que a principal modificação estrutural produzida pela mefloquina no *P. falciparum* seja o aumento dos vacúolos alimentares, alterando a digestão, provavelmente por se unir a hematina, ou pela inibição da heme polimerase, impedindo a polimerização do heme, levando ao acúmulo crescente de Fe(III)PPIX no vacúolo digestivo (ORJIH et al., 1994).

Contudo, a mefloquina, a exemplo da quinina, não se concentra tão intensamente no parasita quando comparada a cloroquina, sugerindo-se que outros mecanismos possam estar envolvidos. A primeira acumula-se apenas cerca de 70 vezes, ao passo que a cloroquina cerca de 1000 a 5000 vezes no interior do vacúolo (FOLEY; TILLEY, 1998).

Estudo *in vitro* demonstrou que a mefloquina inibe a polimerização do heme com igual ou menor eficiência que a cloroquina. Entretanto, sua ação resulta na inibição do crescimento parasitário de forma mais potente que a cloroquina, sugerindo portanto, a existência de sistemas de transportes específicos para penetração no eritrócito infectado ou de outros locais de ação no parasita (FOLEY; TILLEY, 1998). Neste sentido estudos de caracterização molecular das proteínas as quais a mefloquina se liga, buscando identificar as regiões de localização e acúmulo no interior da célula, podem constituir importante ferramenta para desvendar novos locais de ação deste fármaco (FOLEY; TILLEY, 1998).

### 2.7.1.6 Efeitos adversos

Nas doses terapêuticas usuais destacam-se efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular, gastrintestinal e nervoso central (SNC). Neste último, podem

ocorrer sonhos estranhos, alucinações e psicose, os quais quando severos requerem hospitalização. Outros achados como vertigem, cefaléia e insônia são mais frequentes e ocorrem em cerca de 25% dos pacientes (ALKADI, 2007).

#### 2.7.1.7 Efeitos tóxicos

A mefloquina demonstrou ser teratogênica em ratos e camundongos em dose de 100 mg/kg/dia. Em coelho, dose de 160 mg/kg/dia foi embriotóxica e teratogênica, e de 80 mg/kg/dia foi teratogênica, mas não embriotóxica (LARIAM, 2004). Não há estudos adequados e bem controlados envolvendo mulheres grávidas. Contudo, a experiência clínica não revelou a existência de efeito embriotóxico ou teratogênico em humanos (LARIAM, 2004). Entretanto, foi demonstrado aumento na ocorrência de abortos espontâneos nas usuárias de mefloquina (SCHLAGENHAUF, 1999). Neste sentido, o Ministério da Saúde do Brasil (2001) recomenda a administração, com segurança, apenas no segundo e terceiro trimestres de gestação. Bernard et al. (1987) relataram possível encefalopatia tóxica induzida pelo uso da mefloquina.

#### 2.7.1.8 Contra-indicações

Não deve ser prescrita como medicação profilática em pacientes com antecedentes de convulsão, depressão ativa, história recente de depressão, ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia ou outras desordens psiquiátricas; naqueles com hipersensibilidade ao fármaco e compostos relacionados como quinina e quinidina, ou a algum excipiente contido na formulação; nos que tenham recebido tratamento recente com quinina ou halofantrina devido ao risco de convulsões ou cardiotoxicidade ou com mefloquina nos últimos 21 dias e naqueles que apresentem arritmias cardíacas ou exerçam tarefas que exija boa coordenação e discriminação espacial (tripulantes de aeronaves, operadores de máquinas, motoristas, dentre outros) (BRASIL/MS/FNS, 2001; LARIAM, 2004).

### 2.7.1.9 Mefloquina e as lipoproteínas

As lipoproteínas constituem uma classe de macromoléculas complexas, constituídas em dois subgrupos, a saber: as proteínas e os lipídeos. Sua principal função é o transporte pela circulação dos nutrientes insolúveis, principalmente os lipídeos. Apresentam núcleo insolúvel (éster de colesterol), envolto por uma membrana de fosfolipídeos anfipáticos e proteínas especializadas, denominadas de apo lipoproteínas (CHUNG, WASAN, 2004).

As lipoproteínas diferem em relação ao conteúdo de proteínas e lipídeos e são classificadas, de acordo com sua densidade, em cinco categorias a saber: quilomicrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (CHUNG, WASAN, 2004).

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são partículas discóides que transportam o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, denominado de transporte reverso do colesterol. Neste sentido, foi visto que pacientes que apresentam valores reduzidos de HDL estão propensos as doenças vasculares, quando comparados àqueles com valores normais ou elevados. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) representam cerca de dois terços do colesterol total e são formadas principalmente a partir das VLDL, pela perda de triglicerídeos e das apolipoproteínas B-100, o que reduz o tamanho da molécula e aumenta sua densidade. Desta forma, as LDL possuem propriedades aterogênicas e valores elevados estão diretamente correlacionados ao risco de doenças vasculares (MOTTA, 2003).

As lipoproteínas também podem ser classificadas de acordo com o conteúdo de apolipoproteínas, localizadas na sua superfície e que regulam o destino final da partícula transportada. Assim, são divididas em vários grupos, cujos membros mais importantes são: ApoA, ApoB, ApoC, ApoE e a Apo(a) (MOTTA, 2003). Desta forma, o transporte de lipídeos é regulado pelas apolipoproteínas, pelos receptores de lipoproteínas, pelas enzimas lipolíticas e pelas proteínas de transferência, que de forma conjunta, mantém a homeostase do colesterol e do triglicerídeo nos seres vivos (CHUNG, WASAN, 2004).

A membrana dos protozoários apresenta composição de lipídeos e proteínas diferente dos hospedeiros. Tal estrutura celular participa de diversos processos vitais para os protozoários, tais como: invasão da célula hospedeira, transporte de nutrientes e proteção contra ação do sistema imunológico do hospedeiro. Além disso,

os parasitas intracelulares podem modular a composição das membranas de algumas células do hospedeiro e a transferência de seus componentes. Soma-se o uso pelos parasitas dos fosfolipídios de membrana, induzindo a síntese de novos fosfolipídios.

No gênero *Plasmodium*, os fosfolipídeos são utilizados como via metabólica de sobrevivência e reprodução (ANCELIN et al., 2003). Durante a fase intra-eritrocítica, o *P. falciparum* modifica a membrana do eritrócito através dos seguintes mecanismos: aumento da fluidez, alteração na composição dos ácidos graxos, da distribuição transbiliar dos fosfolipídeos e da permeabilidade dos poros (HSIAO et al., 1991). Já na fase esquizogônica são observadas alterações nucleares e citoplasmáticas, incluindo aumento nos teores de fosfolipídeos totais e diminuição do colesterol na célula infectada (GRELLIER et al., 1991).

A mefloquina é um fármaco lipofílico que se liga aos componentes do soro, incluindo as lipoproteínas de alta densidade (HDL), onde se associa especificamente a um polipeptídeo denominado apo-A1, o que facilita sua passagem através da membrana eritrocitária. Além disso, acumula-se nos lipídios e em outras moléculas hidrofóbicas séricas (FOLEY; TILLEY, 1998). Eritrócitos infectados tendem a se ligar às partículas de HDL circulantes para obtenção do suprimento de lipídios, uma vez que o parasita durante seu desenvolvimento necessita de elevada demanda destes compostos, que são obtidos do soro ou da membrana eritrocitária (HSIAO et al., 1991). Neste sentido, a passagem pela membrana e o acúmulo do fármaco nos eritrócitos infectados pode ser favorecidos, quando comparados aqueles não infectados (FOLEY; TILLEY, 1998).

Chevli e Fitch (1982) demonstraram em modelo animal que a mefloquina apresenta elevada ligação aos lipídeos de membrana dos eritrócitos de camundongos saudáveis e infectados pelo *P. berghei* resistentes e sensíveis a cloroquina. Os autores associaram tal achado ao fato da mefloquina apresentar alta afinidade a ferriprotoporfirina IX livre, quando comparada a cloroquina e sugeriram que o emprego de mefloquina nos pacientes com malária por *P. falciparum* resistente a cloroquina, pode apresentar resultado superior.

Por outro lado, a mefloquina também pode ser transportada pela estomatina, uma proteína de membrana do eritrócito, a qual seria responsável pelo transporte de cátions aos sítios ligantes catiônicos. Desta forma, a ligação do fármaco a esta molécula, também facilitaria a sua penetração no eritrócito e contribuiria para sua longa meia-vida no organismo (FOLEY; TILLEY, 1997).

### 3 PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES COM MALÁRIA

Na fase aguda dos processos infecciosos e inflamatórios ocorrem mudanças no metabolismo, como por exemplo, nas concentrações de proteínas plasmáticas específicas, as quais protegem o hospedeiro de injúrias, facilitando a reparação do organismo, a síntese das proteínas de fase aguda, mediadas pelas citocinas produzidas em resposta aos diversos estímulos celulares, dentre os quais, a presença de macrófagos, monócitos, linfócitos-T e células endoteliais, alteração no metabolismo das lipoproteínas, com conseqüente modificação nas concentrações dos lipídeos e lipoproteínas, como por exemplo, o aumento dos triglicerídeos, resultante da elevação do VLDL, a diminuição do LDL em virtude da redução da densidade da molécula e do HDL (KHOVIDHUNKIT et al., 2004).

Neste sentido, foram demonstradas anormalidades no perfil lipídico dos pacientes com malária, como diminuição do colesterol total, HDL e LDL, elevação da lactato desidrogenase e dos triglicerídeos, as quais se associam com a espécie de plasmódio, a gravidade da doença, ao aumento da oxidação das lipoproteínas in vivo e a resposta do hospedeiro frente a infecção aguda (FAUCHER et al., 2002; SIBMO-OH et al., 2004;).

Estudo de Faucher et al. (2002), demonstrou que após o clareamento da parasitemia nos pacientes com malária por *P. falciparum*, os níveis médios do colesterol total e do HDL se encontraram elevados e aqueles de LDL e triglicerídeos diminuídos. Já NILSSON-EHLE e NILSSON-EHLE (1990) monitoraram as concentrações das lipoproteínas de 16 pacientes na fase aguda da malária por *P. falciparum* e observaram decréscimo no HDL, nos primeiros três dias após o diagnóstico, cujos valores apresentaram recuperação substancial após a introdução da terapia. Os autores também relataram aumento moderado dos triglicerídeos, redução do LDL e do colesterol total no curso da infecção.

Djournessi (1989) determinou os teores de colesterol total e das lipoproteínas em voluntários saudáveis e pacientes com malária por *P. falciparum* oriundos da República dos Camarões. Foi observada diferença significativa nas concentrações de apolipoproteína B e da apolipoproteína 1 entre os voluntários saudáveis e infectados. O autor sugere que a persistência da infecção poderia representar fator de risco adicional a aterogênese. Soma-se o fato das células endoteliais vasculares desempenharem papel importante na patogênese da doença, especialmente na citoaderência dos eritrócitos infectados e a expressão das moléculas de adesão localizadas nas cé-

lulas endoteliais também regula a produção de LDL e das espécies reativas de oxigênio responsáveis pela peroxidação lipídica (COMINACINI et al., 1997; LEONARDUZZI et al., 2000).

Já na infecção por *P. vivax*, Kim et al. (2008), demonstraram diminuição do colesterol total, HDL e LDL, no entanto, os triglicerídeos não foram alterados ou tiveram diminuição significativa.

#### 4 JUSTIFICATIVA

A relação entre as concentrações séricas de mefloquina e carboximefloquina com aquelas das lipoproteínas presentes no organismo humano é relevante, pois estas colaboram para manutenção das concentrações terapêuticas eritrocitárias, indispensáveis para o clareamento da parasitemia. Por outro lado, a malária prevalece nos municípios paraenses com baixo índice de desenvolvimento humano (IDH), nos quais as condições de pobreza sobressaem e a conseqüente, a carência de alimentos ricos em lipoproteínas podem levar a baixos níveis destas moléculas no organismo. Conhecer a correlação entre os níveis de colesterol total, LDL e HDL e triglicérides com os teores séricos de mefloquina e carboximefloquina em pacientes com malária falciparum não grave provenientes da região amazônica, permitirá responder a hipótese de que neste grupo de pacientes as concentrações séricas de mefloquina e seu principal metabólito carboxilado independem do perfil lipídico.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Correlacionar os níveis de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos com as concentrações séricas de mefloquina (MQ) e carboximefloquina (CMQ) em pacientes com malária por *Plasmodium falciparum* não complicada.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar e comparar as concentrações séricas (D0, D3, D14 e D35) de mefloquina e carboximefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum*;
- Determinar e comparar teores de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos (D0, D3, D14 e D35) em pacientes com malária por *P. falciparum*;
- Correlacionar as concentrações séricas de mefloquina e de carboximefloquina com os teores de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos nos diferentes dias de estudo.

## 6 METODOLOGIA

### 6.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado estudo longitudinal, observacional, prospectivo, no qual os pacientes foram acompanhados por 35 dias após a instituição do tratamento.

### 6.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, no Ambulatório/Laboratório do Programa de Ensaios Clínicos em Malária e no Laboratório de Patologia do Instituto Evandro Chagas.

### 6.3 POPULAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO

Foram selecionados 18 pacientes com diagnóstico laboratorial pelo exame da gota espessa de malária por *P. falciparum*, atendidos no Ambulatório/Laboratório do Programa de Ensaios Clínicos em Malária do Instituto Evandro Chagas, entre Março de 2009 a Dezembro de 2010.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão do estudo:

#### 6.3.1 Critérios de inclusão

Ambos os sexos;

Idade superior a 18 anos;

Diagnóstico de malária por *Plasmodium falciparum* através de exame de gota espessa;

Realizar acompanhamento de verificação de cura no Programa de Ensaios Clínicos em Malária do Instituto Evandro Chagas, através de realização de lâmina de controle por seis meses, após finalizado o estudo;

Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE-Anexo 1);  
Responder o questionário proposto (Anexo 2);

### 6.3.2 Critérios de exclusão

Apresentar infecção por mais de uma espécie de *Plasmodium* ou doença crônica ou infecciosa concomitante, agravamento do quadro ou sinais e sintomas de quadros graves de malária;

Histórico de hipersensibilidade à mefloquina;

Grávidas, lactantes e menores de 18 anos de idade;

Os que abandonaram o tratamento ou que realizaram lâminas de verificação de cura em outros locais;

Aqueles que se recusaram a assinar o TCLE e/ou discordaram de qualquer etapa do estudo;

## 6.4 PROCEDIMENTOS

### 6.4.1 Amostras

Foram coletados cerca de cinco mL de sangue total empregando-se tubo tipo Vacutainer®. sem anticoagulante para determinação dos níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos mefloquina e carboximefloquina. As amostras foram coletadas, antes da instituição da terapia (D0), e após três (D3), quatorze (D14) e trinta e cinco dias (D35), antes da administração da próxima dose, isto é, foram coletadas amostras de vale. Ressalta-se que após D3 foi observado jejum prévio de 12 horas.

### 6.4.2 Esquema terapêutico

Todos os pacientes seguiram esquema terapêutico alternativo para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada, com uso de quatro comprimidos de 250 mg de Cloridrato de Mefloquina no D0 (BRASIL/MS/FNS, 2001).

### 6.4.3 Dosagem do colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos

As determinações dos triglicerídeos e do colesterol total, LDL e HDL foram realizadas no serviço de Patologia do Instituto Evandro Chagas em auto analisador bioquímico COBAS PLUS- ROCHE®, seguindo-se as boas práticas de laboratório clínico. Os valores de referência adotados para os referidos parâmetros bioquímicos estão apresentados na Quadro1.

<b>Quadro 1: Valores de referência de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos para indivíduos acima de 20 anos de idade de ambos os sexos.</b>		
<b>Lipídeos</b>	<b>Valores de referência</b>	<b>Categorias</b>
Colesterol total	<200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	>240	Alto
HDL	< 40	Baixo
	>60	Alto
Triglicerídeos	< 150	Ótimo
	150-200	Limítrofe
	201-499	Alto
	>500	Muito alto
LDL	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥190	Muito alto

Fonte: III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

### 6.5 DETERMINAÇÃO DE MEFLOQUINA E CARBOXIMEFLOQUINA

Foram realizadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), segundo metodologia descrita por Bergqvist et al. (1988) e Green et al. (1999), com modificações.

### 6.5.1 Reagentes e soluções de referência

Mefloquina e quinidina (Padrão Interno) foram adquiridos da Sigma (Sigma-Aldrich, Inc. St Louis, Mo), a carboximefloquina foi gentilmente cedida pelo CDC (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA-US*). Hidróxido de sódio 2,0M foi adquirido da Labsynth (Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda, São Paulo). O ácido orto-fosfórico 50% da Vetec (Vetec Química Fina Ltda, Rio de Janeiro) e trietilamina da Merck (Merck, Hohenbrunn, Alemanha). Todos os reagentes foram preparados em água ultrapura. Os solventes utilizados foram de grau cromatográfico, o metanol foi obtido da J.T.Baker (Mallinckrodt Baker Inc. Philipsburg, NJ) e o éter metil terc butílico da Vetec (Vetec Química Fina Ltda, Rio de Janeiro).

### 6.5.2 Preparação das soluções-padrão

#### 6.5.2.1 Soluções estoque

As soluções estoques de mefloquina em concentração de 1,0 mg/mL, carboximefloquina de 46 µg/mL e do padrão interno (quinidina) de 1,0 mg/mL, foram preparadas pela dos mesmos em volume apropriado de metanol.

#### 6.5.2.2 Soluções de trabalho

As soluções estoque de mefloquina, carboximefloquina e quinidina foram diluídas em metanol, a fim de obter concentrações de 25 µg/mL; 25 µg/mL e 21 µg/mL, respectivamente.

Todas as soluções foram acondicionadas a – 5 °C e protegidas da luz em frasco âmbar envolto em papel alumínio.

### 6.5.3 Aparelhos e equipamentos

Foi usado cromatógrafo líquido VARIAN® composto de módulo de bombeamento isocrático ProStart 300, injetor manual reodine com loop de 20µl, detector du-

plo canal Ultravioleta e Visível ProStar 220. A aquisição dos dados foi realizada em software Star Chromatography Workstation®. A coluna foi X-terra®, RP18 com 5 µm e 4.6 x 150 mm.

Também foram utilizados: ultra-som, Q-335D, Quimis®; agitador de tubos vórtex, Q-22OB1, Quimis®; centrífuga, 2K15, Sigma Laborzentrifugen®; peagâmetro digital PHS-EB, Phtek®; balança, VL-1mg, Acculab®; geladeira, 280L, Cònsul®; estufa- Quimis®; pipetas automáticas 200, 1000 e 2000 µl e vidrarias comuns de laboratório.

#### 6.5.4 Condições cromatográficas

A fase móvel consistiu de uma mistura isocrática de metanol e solução aquosa de trietilamina 0,01 M (60:40, v/v) pH 5,5, ajustado com ácido orto-fosfórico a 50%, previamente filtrada e desgaseificada em ultra-som por 10 minutos. O fluxo foi de 1,0 mL/min e comprimento de onda de 222 nm (FIGURA 10) (BERGQVIST et al., 1988; GREEN et al., 1999).

#### 6.5.5 Tempo de retenção da Mefloquina, Carboximefloquina e Quinidina.

Os tempos de retenção das soluções padrões de MQ, CMQ e QD (PI), segundo condições previamente padronizadas, estão apresentados na Tabela 6.1 e o cromatograma está ilustrado na Figura 11.

**Tabela 6.1 – Tempo de retenção das soluções padrões de MQ (25 µg/mL), CMQ (25 µg/mL) e PI (21 µg/mL), segundo condições cromatográficas previamente padronizadas.**

Fármaco	n	Retenção (min)
Quinidina	3	2,77
Carboximefloquina	3	7,015
Mefloquina	3	13,32

n= número de determinações

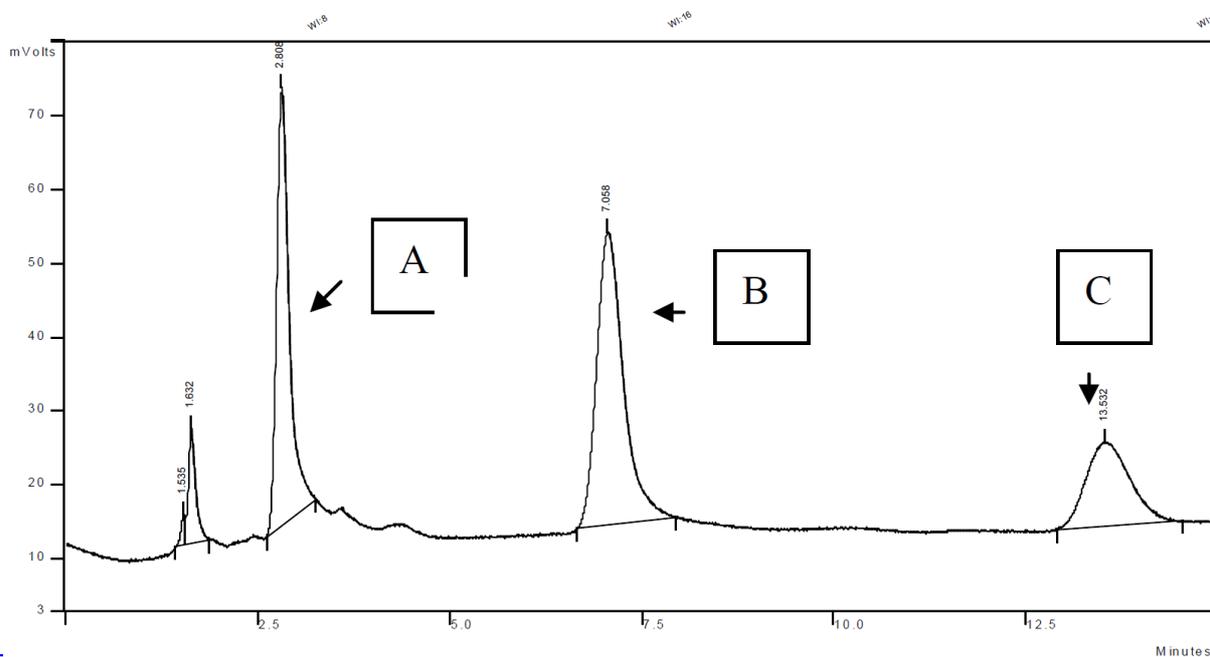


Gráfico 01 – Cromatograma das soluções padrões de quinidina (21 µg / mL) (A), carboximefloquina (25 µg / mL) (B) e mefloquina (25 µg / mL) (C), segundo condições cromatográficas previamente padronizadas.

### 6.5.6 Curva de calibração

A curva de calibração da mefloquina e carboximefloquina no soro dos pacientes estão mostradas na Tabela 6.2 e 6.3 e ilustradas nos gráficos 01 e 02. Para MQ no plasma teve equação da reta igual a  $Y = -0,0737 + 0,2416x$ , com coeficiente de correlação (r) igual a 0,98. Já para CMQ no plasma obteve equação da reta igual a  $Y = -0,1940 + 0,6339x$ , com coeficiente de correlação (r) de 0,99.

**Tabela 6.2 – Curva de calibração da mefloquina no soro**

Mefloquina (µg/ml)	n	Relação de área Área da amostra/Área do PI
5	3	1,279
2,5	3	0,489
1,25	3	0,142
0,7	3	0,130
0,5	3	0,049

n=número de injeções

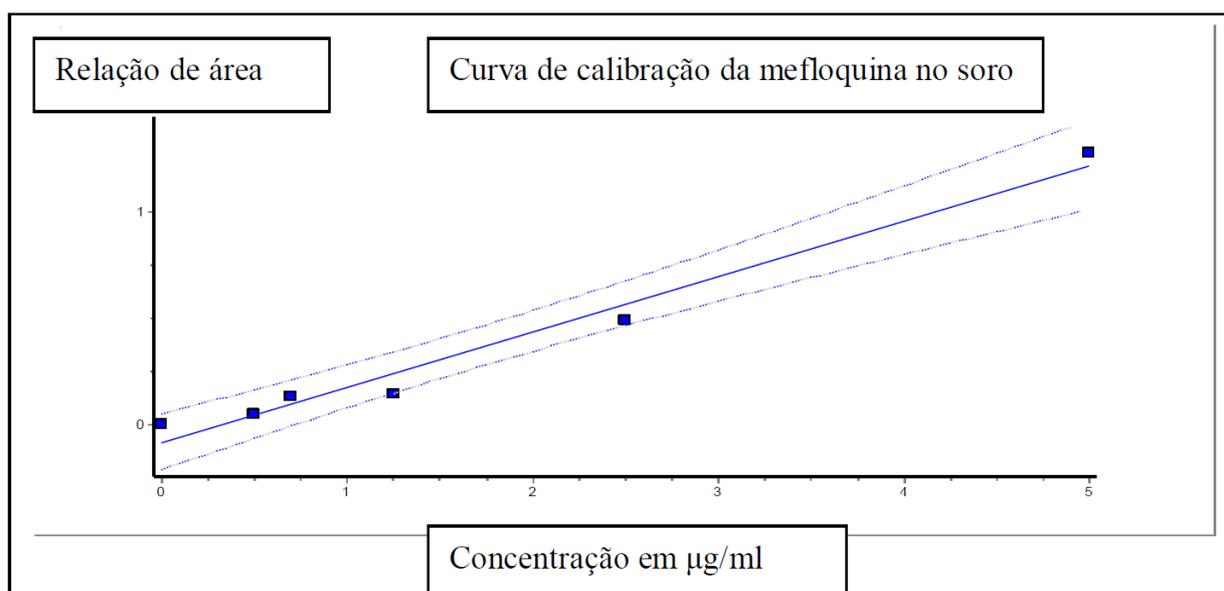


Gráfico 02 – Curva de calibração de mefloquina no soro

**Tabela 6.3 – Curva de calibração da carboximefloquina no soro**

Carboximefloquina ( $\mu\text{g/ml}$ )	n	Relação de área Área da amostra/Área do PI
5	3	3,338
2,5	3	0,1,385
1,25	3	0,441
0,7	3	0,219
0,5	3	0,112

n=número de injeções

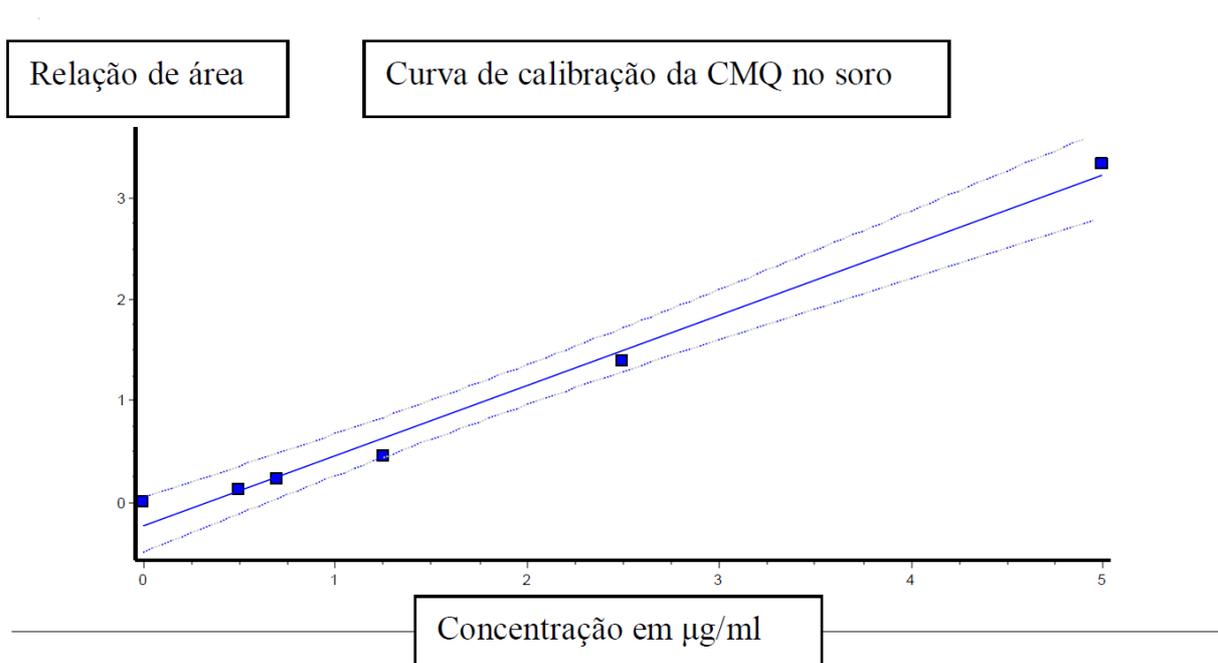


Gráfico 03 – Curva de calibração da carboximefloquina no plasma

### 6.5.7 Procedimento de extração de mefloquina e carboximefloquina da matriz biológica.

Alíquotas de 250 $\mu$ L de soro sanguíneo foram transferidas para tubo de ensaio de capacidade de 5 mL com rosca de teflon. A seguir, foi adicionado 50  $\mu$ L do padrão interno e 50  $\mu$ L de hidróxido de sódio 2,0 M. Agitou-se em vórtex por 30 segundos e adicionou-se 2,0 mL de éter metil terc butílico (MTBE). A solução foi homogeneizada por 10 minutos e em seguida centrifugada por 10 minutos a 2500 rpm (BERGQVIST et al., 1988; GREEN et al., 1999).

A fase orgânica (sobrenadante) foi transferida para tubo tipo eppendorf e evaporada em banho-maria a 55°C. O resíduo foi ressuscitado com 100  $\mu$ L da fase móvel, agitado em vórtex por 30 segundos, e um volume de 50  $\mu$ L injetado no cromatógrafo, seguindo-se as condições instrumentais descritas em 3.5.4 (BERGQVIST et al., 1988; GREEN et al., 1999).

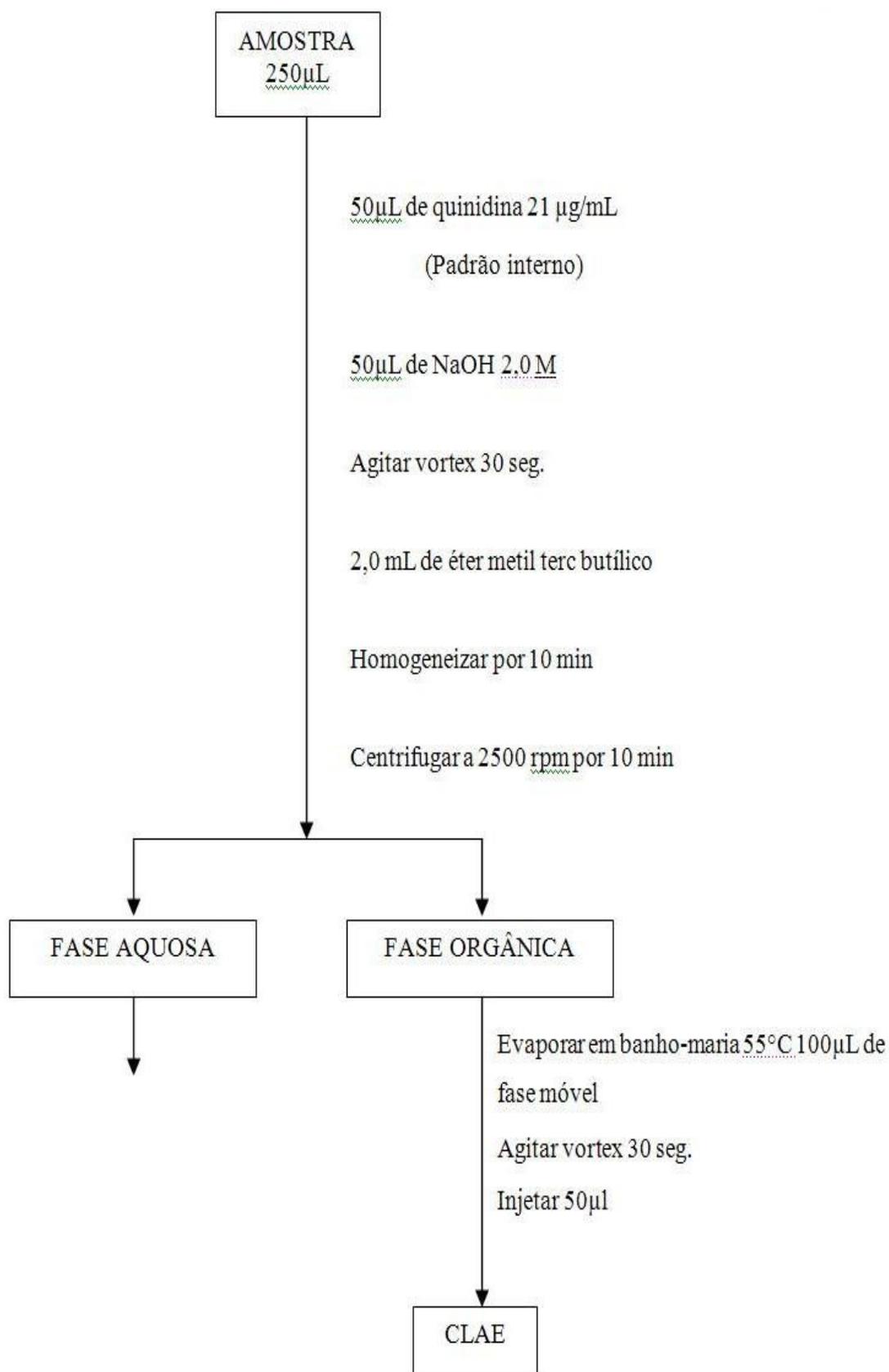


Figura 9 – Fluxograma do procedimento analítico para determinação de mefloquina e carboximefloquina.

## 7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparação entre os teores de mefloquina e carboximefloquina nas amostras analisadas foram empregados o teste *t* de Student e a análise de variância. Já as correlações entre os teores do antimalárico e seu metabólito com os níveis séricos de HDL, LDL colesterol total e triglicerídeos foram obtidas através do coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância aceito foi de 5%. Foram utilizados os softwares Biostat 5.0 e Excell.

## **8 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas, com parecer de aprovação de número 0022/2008. Os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aceitando participar da pesquisa e tiveram sua identidade mantida em sigilo (Anexo 01). Além disso, os participantes responderam a um questionário durante o período do tratamento (Apêndice 1).

## 9 RESULTADOS

### 9.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Participaram do estudo 12 pacientes do sexo masculino (66,6%) e seis femininos (33,33%). A idade média do sexo masculino foi de  $37.5 \pm 11.28$  e do feminino de  $26.83 \pm 6.55$ .

As principais características dos participantes do estudo estão apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 9.1 – Características dos participantes do estudo**

Variável	n	X±DP	Intervalo
Idade (anos)	18	33.9±11.0	18-49
Peso (Quilos)	18	67.94±14.26	44.0-92.0
Índice de massa corporal (IMC)	18	25.58±4.39	18.08-31.83
Porcentagem de gordura corporal	18	24.06±7.48	0.1-31.60

n= número de pacientes.

x±DP= média e desvio padrão

**Tabela 9.2 – Parasitemia dos pacientes no decorrer do estudo, expressa como média geométrica e desvio padrão\***

Parasitemia (dia)	n	X±DP	Intervalo
D0	18	10665.55±16948.46	30.000-62500.000
D1	12	11250.0000±17281.7560	500.000-60000.000
D3	4	1005.000±1073.9801	20.000-2500.0000

n= número de pacientes.

x±DP= média e desvio padrão

\* Considerados apenas os valores daqueles cuja parasitemia foi positiva nos respectivos dias de avaliação

**Tabela 9.3 – Porcentagem de participantes do estudo e o respectivo dia de clareamento da parasitemia.**

Coleta da lâmina	n	Participantes com clareamento da parasitemia (%)
D1	6	33,33%
D2	6	33,33%
D3	4	22,22%
D4	2	11,11%

n= número de pacientes.  
%= percentagem dos participantes com clareamento da parasitemia

## 9.2 TEORES DE MEFLOQUINA E CARBOXIMEFLOQUINA NAS AMOSTRAS DE SORO E RESPECTIVAS COMPARAÇÕES E CORRELAÇÕES.

**Tabela 9.4 – Teores de Mefloquina e Carboximefloquina, em µg/ml, e respectivo intervalo de concentrações em soro de pacientes com malária por *P.falciparum***

Dia da coleta	n	mefloquina µg/ml x±DP	Intervalo de concentrações µg/ml	n	carboximefloquina µg/ml x±DP	Intervalo de concentrações µg/ml	p*
D3	18	1.32±1.08	0.36 -4.02	16	0.49±0.48	0.34 - 2.30	0.0004
D14	14	1.23±0.79	0.37- 3.22	12	0.57±0.60	0.34- 2.47	0.0015
D35	10	1.07±1.18	0.43- 4.37	9	0.35±0.027	0.34- 0.41	0.04
p**		0.20			0.53		

n= número de pacientes

x±DP= média e desvio padrão

\*= teste t de student

\*\*= análise de variância

As correlações entre os teores de Mefloquina e Carboximefloquina nos diversos dias de estudo nas amostras de soro estão descritas na Tabela.

**Tabela 9.5 – Correlação entre os teores de Mefloquina e Carboximefloquina em µg/ml, nas amostras de soro analisadas nos diversos dias de estudo**

Dia da coleta	N	Mefloquina µg/ml x±DP	n	Carboximefloquina µg/ml x±DP	r	p	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	1.32±1.08	16	0.49±0.48	0.63	0.008	Y=0.66x-1.49
D14	14	1.23±0.79	12	0.57±0.60	-0.25	0.43	Y=1.27x-0.097
D35	10	1.07±1.18	9	0.35±0.027	-0.37	0.31	Y=0.68x+1.19

N= número de pacientes  
P=nível de significância  
r= coeficiente de correlação de Pearson

### 9.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS ASSOCIADOS AO LIPIDOGRAMA

**Tabela 9.6 – Teores médios de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos dos participantes nos diversos dias do estudo.**

Parâmetro	Dias de coleta	n	X±d.p.
Colesterol total (mg/dl)	D0	18	118.38±42,38
	D3	18	121.0±35.68
	D14	15	149.26±26.87
	D35	12	169.34±37.26
p* =			<0.001
HDL (mg/dl)	D0	18	15.41±11.22
	D3	18	16.52±8.9
	D14	15	30.03±7.43
	D35	12	34.20±10.06
p* =			<0.001
LDL (mg/dl)	D0	18	60.77±43.08
	D3	18	66.25±35.28
	D14	15	91.46±26.85
	D35	12	116.58±33.65
p* =			<0.001
Triglicerídeos (g/dl)	D0	18	160.44±86.75
	D3	18	158.50±73.43
	D14	15	127.56±57.79
	D35	12	109.41±45.49
p* =			<0.05

n= número de pacientes  
X= média  
DP= desvio padrão  
p = nível de significância da análise de variância após instituição da terapia

#### 9.4 CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E OS TEORES SÉRICOS DE MEFLOQUINA E CARBOXIMEFLOQUINA.

A correlação entre os teores séricos de colesterol total e de mefloquina e carboximefloquina nos diversos dias de estudo estão apresentadas na Tabelas.

**Tabela 9.7 – Correlação entre teores séricos de colesterol total e de Mefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum* nos diversos dias de estudo**

Dia da coleta	n	Colesterol Total mg/dl X±d.p.	n	Mefloquina µg/ml x±DP	r	p	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	121.0±35.68	18	1.32±1.08	-0.23	0.34	Y=131.33X-7.77
D14	15	149.26±26.87	14	1.23±0.79	0.35	0.21	Y=147.72X+1.34
D35	12	169.34±37.26	10	1.07±1.18	-0.018	0.96	Y=172.88X-3.97

n= número de pacientes

p=nível de significância

r= coeficiente de correlação de Pearson

**Tabela 9.8 – Correlação entre colesterol total e os teores séricos de Carboximefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum* nos diversos dias de estudo**

Dia da coleta	n	Colesterol Total mg/dl X±d.p.	n	Carboximefloquina µg/ml x±DP	r	p	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	121.00	16	0.49±0.48	-0.46	0.07	Y=133.01x-27.08
D14	15	149.26	12	0.57±0.60	-0.24	0.43	Y=152.15x-6.31
D35	12	169.34	9	0.35±0.027	-0.35	0.34	Y=163.36x+22.28

n= número de pacientes

p=nível de significância

r= coeficiente de correlação de Pearson

A correlação entre a fração HDL e os teores séricos de mefloquina e de carboximefloquina nos diversos dias de estudo estão apresentadas na Tabela.

**Tabela 9.9 – Correlação entre a fração HDL e os teores séricos de Mefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum* nos diversos dias de estudo.**

Dia da coleta	N	HDL (mg/dl) X±d.p.	n	Mefloquina µg/ml x±DP	r	P	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	16.52±8.9	18	1.32±1.08	-0.18	0.47	Y=18.50X-1.49
D14	15	30.03±7.43	14	1.23±0.79	0.18	0.52	Y=27.53x+2.17
D35	12	34.20±10.06	10	1.07±1.18	0.13	0.70	Y=35.08x-0.98

n= número de pacientes  
p=nível de significância  
r= coeficiente de correlação de Pearson

**Tabela 9.10 – Correlação entre a fração HDL e os teores séricos de Carboximefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum* nos diversos dias de estudo.**

Dia da coleta	n	HDL (mg/dl) X±d.p.	n	Carboximefloquin a µg/ml x±DP	r	p	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	16.52±8.9	16	0.49±0.48	-0.32	0.21	Y= 19.25x-6.14
D14	15	30.03±7.43	12	0.57±0.60	0.45	0.08	Y=26.57x+7.56
D35	12	34.20±10.06	9	0.35±0.027	-0.36	0.34	Y=39.71x-20.52

n= número de pacientes  
p=nível de significância  
r= coeficiente de correlação de Pearson

A correlação entre a fração LDL e os teores séricos de mefloquina e de carboximefloquina nos diversos dias de estudo estão apresentadas nas Tabelas.

**Tabela 9.11 – Correlação entre a fração LDL e os teores séricos de mefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum* nos diversos dias de estudo.**

Dia da coleta	n	LDL mg/dl X±d.p.	n	Mefloquina µg/ml x±DP	r	p	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	66.25±35.28	18	1.32±1.08	-0.17	0.48	Y=74.34x-8.45
D14	15	91.46±26.85	14	1.23±0.79	0.37	0.19	Y=89.64x+1.58
D35	12	116.58±33.65	10	1.07±1.18	0.003	0.99	Y=119.04x-2.78

n= número de pacientes  
p=nível de significância  
r= coeficiente de correlação de Pearson

**Tabela 9.12 – Correlação entre a fração LDL e os teores séricos de carboximefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum* nos diversos dias de estudo.**

Dia da coleta	n	LDL mg/dl X±d.p.	N	Carboximefloquina µg/ml x±DP	r	p	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	66.25±35.28	16	0.49±0.48	-0.51	0.04	Y=79.07x-28.9
D14	15	91.46±26.85	12	0.57±0.60	-0.47	0.11	Y=96.70x-11.46
D35	12	116.58±33.65	9	0.35±0.027	-0.42	0.25	Y=110.57x+22.38

n= número de pacientes

p=nível de significância

r= coeficiente de correlação de Pearson

As correlações entre os teores séricos de Triglicerídeos, de Mefloquina e de carboximefloquina estão apresentados nas Tabelas.

**Tabela 9.13 – Correlação entre os teores séricos de Triglicerídeos e de Mefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum* nos diversos dias do estudo.**

Dia da coleta	n	Triglicerídeos mg/dl	n	Mefloquina µg/ml x±DP	r	p	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	158.50±73.43	18	1.32±1.08	-0.16	0.5	Y=173.80x-11.29
D14	15	127.56±57.79	14	1.23±0.79	-0.16	0.57	Y=144.72x-14.93
D35	12	109.41±45.49	10	1.07±1.18	0.19	0.58	Y=123.25x-15.5

n= número de pacientes

p=nível de significância

r= coeficiente de correlação de Pearson

**Tabela 9.14 – Correlação entre os teores séricos de Triglicerídeos e de Carboximefloquina em pacientes com malária por *P. falciparum* nos diversos dias do estudo.**

Dia da coleta	n	Triglicerídeos mg/dl	n	Carboximefloquina µg/ml x±DP	r	p	Equação da reta Y= ax+b
D3	18	158.50±73.43	16	0.49±0.48	0.13	0.62	Y=158.83x-0.75
D14	15	127.56±57.79	12	0.57±0.60	-0.4	0.19	Y=149.28x-47.53
D35	12	109.41±45.49	9	0.35±0.027	0.26	0.74	Y=151.30x-151.15

n= número de pacientes

p=nível de significância

r= coeficiente de correlação de Pearson

## 10 DISCUSSÃO

A malária constitui um grave problema de saúde pública com repercussões alarmantes nas taxas de morbidade e mortalidade nos países endêmicos (SCHLAGENHAUF, 2004; WALKER et al., 2009). Em 2008, 3.3 bilhões de pessoas viviam nas áreas de riscos de transmissão, principalmente no continente Africano, destacando-se o aumento no número dos casos na África subsaariana, em decorrência do surgimento de cepas resistentes do *P. falciparum* frente aos antimaláricos de primeira linha comumente utilizados.

Neste panorama, novas estratégias foram criadas para combater o avanço do vetor e do plasmódio nesta região, como: utilização do diclorodifeniltricloroetano, mosquiteiros tratados com inseticidas de baixa toxicidade para humanos e de elevado poder residual; tratamento imediato das grávidas e crianças de até cinco anos de idade; melhoria na aderência ao tratamento proposto; desenvolvimento de supositórios de artemisinina e combinações. Ressalta-se também, o seqüenciamento recente do genoma do plasmódio, do homem e dos roedores que servem como ferramenta importante para a possível produção no futuro de uma vacina e de novos antimaláricos (SCHLAGENHAUF, 2004; WINZELER, 2008).

No Brasil, a malária mostra uma clara diminuição no número de casos nos últimos dois anos, devida a ação conjunta dos órgãos federais, estaduais e municipais. Na Amazônia Legal, houve uma redução de 54,4% no número de mortes, isso se deve ao aumento no número de laboratórios para diagnóstico e a introdução de novos esquemas terapêuticos contra o *P. falciparum* (LINDOSO, LINDOSO, 2009).

A quimioterapia tem desempenhado papel importante no tratamento e controle da doença. Os antimaláricos do grupo das quinolinas, obtidos a partir das modificações estruturais da quinina como: 4-aminoquinolinas, cloroquina e a mefloquina, são considerados os mais eficazes (FAROOQ, MAHAJAN, 2004). Dentro os antimaláricos utilizados no tratamento da malária por *P. falciparum* se destaca a mefloquina, que tem sido amplamente utilizada na Ásia, onde há considerável grau de resistência. Contudo, a partir de 2003 se observou uma queda de 62% da eficácia da monoterapia com a mefloquina em determinadas áreas da Tailândia. Sendo então recomendada a combinação com o artesunato. Estes dois fármacos apresentam propriedades farmacocinéticas diferentes e a mefloquina por apresentar meia vida longa, permanece em concentrações sub-terapêuticas, favorecendo a seleção de cepas resistentes. Neste sentido, estudos relataram 17% de recrudescência no uso combina-

do com o artesunato. Vale ressaltar que alguns estudos mostram o uso limitado da mefloquina contra cepas sensíveis de *P. vivax* (SCHLITZER, 2007).

A mefloquina é um fármaco lipofílico, pertencente ao grupo dos quinolino-metanol, o qual se liga aos componentes do soro, principalmente as lipoproteínas de alta densidade (HDL). Desta forma, há facilidade de sua penetração no interior do parasita, pois este fármaco se acumula em lipídios e outras moléculas hidrofóbicas (FOLLEY, TILLEY, 1998). Corroborando tal assertiva, estudo de farmacocinética revelou que a ingestão de alimentos aumenta a biodisponibilidade do fármaco (SCHLAGENHAUF, 1999). Neste sentido, é fundamental estabelecer a correlação entre as concentrações séricas de mefloquina e carboximefloquina com o colesterol total e frações LDL e HDL, bem como com os triglicérides em pacientes com malária falciparum não complicada.

Para isto, foram selecionados neste estudo 18 pacientes com malária por *P. falciparum* na forma não grave. O sexo masculino (66,66%) prevaleceu sobre o feminino (33,33%). A idade média foi  $33,9 \pm 11$  anos (Tabela 1). A prevalência de homens e a idade média dos participantes deste estudo corroboram o perfil epidemiológico dos pacientes com malária na região, na qual a maior incidência é neste sexo, quer seja, nos indivíduos em plena atividade profissional, contribuindo para as perdas econômicas associadas à doença. Por outro lado, tal quadro evidencia que a transmissão ocorre no meio ocupacional, como por exemplo, entre garimpeiros e trabalhadores na atividade agrícola, que foram as principais ocupações dos pacientes deste estudo. Indicando assim a necessidade da adoção de ações afirmativas governamentais para melhoria da qualidade de vida da população que vive nestas áreas. Soma-se a falta de conhecimento sobre a doença e as formas de prevenção, resultante do baixo nível de escolaridade destes trabalhadores (OKWA, 2007).

O peso médio dos participantes foi  $67,94 \pm 14,26$  Kg e o índice de massa corpórea de  $25,58 \pm 4,39$  (Tabela 1). Não foram observadas diferenças significativas entre os sexos dos participantes do estudo em relação a estes dois parâmetros, caracterizando assim, a homogeneidade do grupo selecionado para o estudo. Neste sentido, sabe-se que a interação entre processos infecciosos e o estado nutricional do paciente é complexa, acarretando sempre efeitos deletérios à saúde, como no caso da infecção pelo *P. falciparum*, quando são evidenciadas alterações nutricionais, resultantes das necessidades metabólicas do parasita e da deterioração do estado geral do paciente (PEREIRA et al., 1995). De maneira semelhante, a ocorrência de malária durante a gravidez, pode acarretar prematuridade e retardo no crescimento fetal intrauterino, o que pode se associar ao fato das necessidades metabólicas do

parasita, reduzido assim à disponibilidade para o organismo em desenvolvimento. Outro achado é a anemia, que tem conseqüências graves ao feto como a hipotensão arterial, choque e óbito (STEKETTE, 2003).

Ressalta-se que o ajuste das doses dos antimaláricos em função do peso do paciente, objetivando a otimização da resposta terapêutica é uma prática recomendada pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde do Brasil, entretanto por dificuldades operacionais nem sempre é seguida no estado do Pará.

As alterações nutricionais durante processos infecciosos podem modificar as propriedades farmacocinéticas de alguns fármacos, principalmente aqueles com estrutura lipofílica, que podem se acumular em maior concentração no tecido adiposo. Sabe-se que a ingestão concomitante de alimentos pode aumentar a biodisponibilidade de certos fármacos no organismo. Por outro lado, Dao et al. (2005), demonstraram não haver diferença na biodisponibilidade oral da mefloquina entre pacientes com malária por *P. falciparum* que receberam refeições com teores variados de gordura.

Não foi observada diferença significativa na média geométrica da parasitemia entre os indivíduos dos sexos masculino e feminino. Todos os pacientes apresentaram evolução clínica favorável e foram considerados curados segundo critérios adotados pela Organização Mundial da Saúde, bem como não foi detectada recrudescência da infecção após 35 dias da administração do fármaco. O tempo médio de clareamento foi de  $58,7 \pm 43,7$  horas, variando de 24 horas a 168 horas. Destaca-se que em 12 pacientes o exame de gota espessa foi negativo após 48 horas da ingestão de mefloquina (Tabela 2), corroborando assim com o estudo de Basano et al. (2006), que observaram clareamento da parasitemia após 48 horas do uso de mefloquina.

As amostras foram coletadas em D0, D3, D14 e D35. Justifica-se a coleta antes da introdução da terapia, para caracterizar a auto administração de antimaláricos, prática comum na região, e que favorece a ocorrência de resistência e a exacerbação dos efeitos adversos. Neste estudo, não foi identificado o uso prévio o uso de mefloquina, confirmando assim, informações fornecidas pelos participantes na avaliação clínica inicial. Já a coleta de amostras até D35 reflete a extensa distribuição e lenta excreção do fármaco do organismo. Neste sentido, alguns estudos sugeriram que o acompanhamento do paciente após o tratamento deveria ser estendido até este dia ou mais, permitindo a melhor interpretação dos casos de recrudescência da infecção (TER KUILE et al., 1995; FRYAUFF et al., 2007).

Na determinação das concentrações sanguíneas e plasmáticas da mefloquina e da carboximefloquina objetivando a monitorização terapêutica, a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) têm sido a ferramenta mais utilizada, por apresentar alta sensibilidade e especificidade (KARBWANG; WHITE, 1990). A escolha do soro como material biológico para determinação do fármaco e seu derivado carboxilado, baseou-se em estudo realizado por Todd et al. (1997) que compararam os níveis séricos e no sangue total de mefloquina e carboximefloquina de 86 soldados holandeses no Camboja Ocidental, durante a ingestão de 250 mg de mefloquina por 18 semanas. A concentração média do fármaco no soro foi significativamente superior (979 ng/ml) a sanguínea (788 ng/ml). O mesmo achado foi observado para o metabólito carboxilado, cujas concentrações séricas e sanguíneas foram de 3.039 ng/ml e 1.390 ng/ml, respectivamente.

As concentrações séricas de mefloquina e carboximefloquina nos diversos dias de estudo estão apresentadas nas tabelas 4 e 5. No decorrer do estudo os teores de mefloquina variaram de 0.36 a 4.37  $\mu\text{g/ml}$  e os valores médios corroboraram achados de Todd et al. (1997), que observaram teor sérico médio de 0.979 $\mu\text{g/ml}$ , durante a ingestão de 250 mg de mefloquina por 18 semanas, e de Hatin et al. (1992), que estudaram 47 pacientes não imunes com malária por *P. falciparum*, provenientes do Senegal, após a ingestão de dose de 12,5mg/Kg de mefloquina e obtiveram concentração sérica média de 0.955 $\pm$ 74  $\mu\text{g/ml}$ , com intervalo de 0.36 a 1.719  $\mu\text{g/ml}$ .

Looareesuwan et al. (1982), comparando os teores de mefloquina em seis voluntários tailandeses saudáveis e cinco pacientes com malária falciparum não complicada após ingestão de 12,5 mg/Kg de mefloquina, demonstraram diferença significativa nos teores de mefloquina nos dois grupos, cujos valores médios foram de 320 $\pm$ 73  $\mu\text{g/L}$  e de 1004 $\pm$ 276  $\mu\text{g/L}$ , respectivamente. Os autores creditaram tal achado à contração no volume de distribuição e redução da excreção do fármaco durante a fase aguda da doença. Fato que foi corroborado por Juma e Ogeto (1989), que observaram aumento da meia vida biológica do fármaco em função da gravidade do quadro clínico de pacientes com malária por *P. falciparum* oriundos do Kenia. Somase o fato da febre e da parasitemia na malária severa por *P. falciparum*, afetarem sua distribuição (KARBWANG; WHITE, 1990).

Por outro lado, a análise de variância não demonstrou diferença significativa entre os teores de mefloquina nos diversos dias neste estudo, o que pode ser justificado pela não gravidade dos casos, pela elevada ligação tecidual do fármaco, distribuindo-se no pulmão, fígado, rins, músculos, tecido adiposo (pelo tropismo pelos li-

ossomos) e eritrócitos e a prolongada meia vida de excreção do fármaco (KARBWANG; WHITE, 1990).

Foi demonstrado em modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos que empregaram mefloquina que na fase aguda da malária por *P. falciparum*, a biodisponibilidade oral é reduzida e o fracionamento da dose em 15 mg/kg no primeiro dia do tratamento e 10 mg/kg no dia posterior elevou os níveis sanguíneos do fármaco, com aumento de 50% na área sob a curva (SIMPSON et al., 2000). Ainda nesta fase foi relatada redução na biotransformação hepática do fármaco (WHITE, 1985; SILAMUT, 1985).

Deve ser ressaltado que não há aumento na incidência das reações adversas, concomitante a elevação das concentrações séricas de mefloquina, conforme demonstrado por

Jasper et al. (1996) em um batalhão de fuzileiros holandeses no Camboja que utilizaram 250mg de mefloquina/dia por três dias consecutivos.

Quando a mefloquina é associada ao artesunato, há aumento da fração livre do primeiro fármaco, resultante da competição pelos sítios de ligação as proteínas plasmáticas, aumentando sua distribuição tecidual, e conseqüentemente prolongando a meia vida biológica (KARBAWANG et al., 1994).

Os teores de carboximefloquina apresentados na Tabela variaram de 0.34 a 2.47 µg/ml e se assemelham aqueles obtidos por Hatin et al. (1992) em estudo com 47 pacientes não imunes com malária por *P. falciparum*, provenientes do Senegal após 48 horas da ingestão de 12,5 mg/kg de mefloquina, nos quais a concentração média do derivado carboxilado foi de  $0.407 \pm 49$  µg/mL, com intervalo de 0.05 a 1.180 µg/ml.

As maiores concentrações do metabólito hidroxilados foram observadas em D14, corroborando o estudo de Ashley et al. (2006), que demonstraram que após instituição da terapia com mefloquina, as concentrações séricas máximas de carboximefloquina são alcançadas em cerca de duas semanas e de Schwartz et al. (1982), os quais indicaram que após ingestão de dose única de 250mg de mefloquina por indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos do metabólito aparecem após duas a quatro horas e a concentração plasmática máxima após duas semanas.

Apesar da ausência de atividade antimalárica, a determinação das concentrações séricas de carboximefloquina é importante, principalmente no acompanhamento da aderência do paciente a terapia proposta na quimioprevenção da doença, uma vez que, no estado de equilíbrio é alcançada uma relação constante entre as concentrações de mefloquina e seu metabólito carboxilado.

As concentrações de mefloquina no decorrer do estudo foram significativamente superiores aquelas de carboximefloquina. Já a correlação entre os teores do fármaco original e seu metabólito carboxilado foram significativas apenas no D3 após instituição da terapia. Tal fato se justifica por ter sido alcançado o estado de equilíbrio do fármaco, bem como não foi observada correlação significativa entre o fármaco original e seu metabólito carboxilados nos diferentes dias de estudo.

Na avaliação do perfil lipídico, a análise de variância demonstrou diferença significativa entre os teores de colesterol total e frações HDL e LDL no decorrer deste estudo. Os níveis se encontraram baixos na fase aguda da doença, corroborando os estudos de Faucher et. (2002), sobre o impacto da infecção pelo *Plasmodium falciparum* no perfil lipídico de crianças no Gabão. Os autores relataram que após 35 dias de introdução da terapia, houve aumento significativo do Colesterol total e de AL-O-mar et al. (2010), com 200 pacientes com malária por *P. falciparum* na região do Gizan, na Arábia Saudita, observaram redução significativa nos valores de colesterol total na fase aguda da doença. Djoumesi (1989) também encontrou baixos níveis de colesterol total em pacientes com malária.

Tais achados justificam a ausência de correlação significativa entre os teores de mefloquina e de seu metabólito hidroxilado com os níveis de colesterol total encontrado nos diversos dias de estudo. Destaca-se que foram encontrados coeficientes de correlação negativos em D3 e D35 para mefloquina, caracterizando que no início do tratamento (D3) quando as concentrações do fármaco estão alcançando o estado de equilíbrio, há redução dos níveis de colesterol total. De maneira inversa, na fase de convalescência, as concentrações do fármaco estão decaindo e os teores de colesterol total retornando aos valores normais. Por outro lado, foi demonstrada relação inversa durante todo o período de estudo entre os teores de carboximefloquina e de colesterol total (Tabela 8).

A redução do colesterol total pode estar associada à diminuição das frações HDL e LDL. Neste sentido, baixos níveis de HDL estão relacionados à esterificação da enzima lecitina colesterol acil-transferase ou até mesmo sua inibição, por algum fator desencadeado pelo parasita, resultando no menor transporte de colesterol pelo organismo. Dados semelhantes foram obtidos por Nilson e Nilson (1990), os quais observaram mudança no perfil das lipoproteínas plasmáticas dos pacientes na fase aguda da malária, caracterizada pela diminuição dos valores de HDL e de LDL. Ressalta-se que Kittl et al. (1992), ao acompanharem o perfil lipídico de pacientes com malária por *P. falciparum* observaram que a redução da fração HDL não se correlacionou com a gravidade da doença.

A correlação entre as concentrações séricas de mefloquina e carboximefloquina com a fração HDL nos diversos dias de estudo não foi significativo, achado semelhante aquele da relação entre os níveis de colesterol total e dos respectivos compostos. Sabe-se que a mefloquina se utiliza da fração HDL como transportador para o interior dos eritrócitos infectados, o que justifica a correlação positiva, embora sem significância do coeficiente de correlação de Pearson, após o fármaco alcançar o estado de equilíbrio.

Estudos demonstraram que as mudanças no metabolismo do colesterol diferem entre roedores e primatas infectados experimentalmente com *Plasmodium* *ssp.* No caso dos roedores, há elevação dos níveis séricos de colesterol total, resultante do aumento na síntese de colesterol hepático, enquanto primatas não-humanos não apresentaram mudança significativa no colesterol total e na fração LDL. Os mecanismos envolvidos nesta variação interespecies não são conhecidos (HARDARDOTTIR et al., 1995).

Ressalta-se que na fase aguda da doença se observa a oxidação de moléculas de baixa densidade (LDL), aumentando os riscos de aterogênese, que estão associados ao aumento da secreção e síntese das moléculas de adesão, quimiotaxia e adesão dos monócitos, citotoxicidade da célula endotelial, aumento das células espumosas e da proliferação das células musculares lisas (MEMON et al., 1993). Acompanhando a tendência da correlação entre mefloquina e seu metabólito com o colesterol total e a fração HDL, não foi observada correlação significativa entre os compostos e a fração LDL.

A análise de variância indicou diferença significativa nos níveis de triglicerídeos no decorrer do estudo, corroborando estudos de Faucher et al. (2002) em crianças do Gabão, de Nilson e Nilson (1990) e de Kittl et al. (1992) em pacientes adultos com malária por *P. falciparum*, que caracterizaram o aumento deste composto nos pacientes com malária. Os coeficientes de correlação entre os níveis séricos de triglicerídeos e de mefloquina não foram significativos e mostraram-se negativos em todos os dias de estudo. Dados semelhantes foram obtidos na correlação dos triglicerídeos com a carboximefloquina.

Os resultados deste estudo indicam que as concentrações de mefloquina e carboximefloquina em pacientes com malária falciparum não complicada independem do perfil lipídico, pois a redução dos níveis séricos de colesterol total e frações LDL e HDL resultante do quadro clínico da doença que leva a diminuição da ingestão de alimentos associado as demandas metabólicas do parasita, que utiliza o colesterol como fonte de energia para seus processos bioquímicos não está associada as con-

centrações séricas de mefloquina e carboximefloquina, bem como com os níveis de triglicerídeos sugere-se a realização de estudos complementares para avaliação das referidas correlações em eritrócitos de pacientes com malária falciparum não grave.

## 11 CONCLUSÃO

- Não foi observada diferença significativa entre as concentrações séricas de mefloquina no decorrer do estudo, as quais variaram de 0.36 a 4.37  $\mu\text{g/ml}$ , e apresentaram valores médios de  $1.32 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$  (D3),  $1.23 \pm 0.79 \mu\text{g/ml}$  (D14) e  $1.07 \pm 1.18 \mu\text{g/ml}$  (D35).
- Não foi observada diferença significativa entre as concentrações séricas de carboximefloquina no decorrer do estudo, as quais variaram de de 0.34 a 2.47  $\mu\text{g/ml}$  e apresentaram valores médios de  $0.49 \pm 0.48 \mu\text{g/ml}$  (D3),  $0.57 \pm 0.60 \mu\text{g/ml}$  (D14) e  $0.35 \pm 0.027 \mu\text{g/ml}$  (D35)
- Não foi caracterizado o uso prévio de mefloquina pelos participantes do estudo;
- Não foi observada correlação significativa entre os níveis séricos de mefloquina e carboximefloquina no decorrer do estudo;
- Foi observada diferença significativa nos níveis séricos de colesterol total, e das frações HDL e LDL, as quais aumentaram com o decorrer da evolução clínica dos pacientes.
- Não foi observada correlação significcativa entre os níveis séricos de colesterol total e frações HDL e LDL com as concentrações de mefloquina e carboximefloquina;
- Foi observada diferença significativa nos níveis séricos de triglicerídeos, os quais reduziram com a evolução clínica dos pacientes;
- Não foi observada correlação significativa entre os níveis séricos de triglicerídeos com as concentrações de mefloquina e carboximefloquina.

## REFERÊNCIAS

ALKADI, HUSSIEN O. Antimalarial Drug Toxicity: A Review. **Chemotherapy**. v.53, p. 385-391, 2007.

AL OMAR, I. A.; ELIGAIL, A. M.; AL SHABAN, R. M.; SHAH, A. H. Effect of falciparum malaria infection on blood cholesterol and platelets. **Journal of Saudi Chemical Society**, v 14, p. 83-89, 2010.

ANCELIN, M. L.; CALAS, M.; BONHOURE, A.; HERBUTE, S.; VIAL, H. J.; In vivo antimalarial activities of mono and –bis quaternary ammonium salts interfering with Plasmodium phospholipid metabolism. **Antimicrobiana Agent Chemotherapy**, v 47, n 8, p. 2598-2605, 2003.

ASHLEY, E. A.; STEPNIEWSKA, K.; LINDEGARDH, N.; MCGREADY, R.; HUTAGALUNG, R.; HAE, R.; SINGHASIVANON, P.; WHITE, N. J.; NOSTEN, F. Population pharmacokinetic assessment of a new regimen of mefloquine used in treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 7, p. 2281-2285, 2006.

BAUDRY, S.; PHAM, Y. T.; BAUNE, B.; VIDREQUIN, S.; CREVOISIER, C.; GIMENEZ, F.; FARINOTTI, R. Stereoselective passage of mefloquine through the blood-brain barrier in the rat. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 49, n. 11, p. 1086-1090, 1997.

BARZAGO, M. M.; OMARINI, D.; BORTOLOTTI, A.; STELLARI, F. F.; LUCCHINI, G.; EFRATI, S; BONATI, M. Mefloquine transfer during *in vitro* human placenta perfusion. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 269, n. 1, p. 28-31, 1994

BASANO, S. A.; BIANCO, A.; TAYLOR, W. R.; OLLIARO, P.; CAMARGO, L. M. An in vivo test to assess mefloquine 25 mg/kg for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Rondônia, Brazil. **Brazil Journal Infection Disease**, v10, n 4, p. 279-282, 2006.

BERGQVIST, Y.; HELLGREN, U.; CHURCHILL, F. C. High performance liquid chromatography assay for the simultaneous monitoring of mefloquina and its acid metabolic in biological samples using protein precipitation and ion-pair extraction. **Journal of Chromatography B**, v.18, p. 253-263, 1988.

BERNARD, J.; LE CAMUS, J.; SARROUY, J.; RENAUDINEAU, J.; GEFFRAY, L.; DUFFOUR, P.; CATINAT, G. B.; Toxic encephalopathy caused by mefloquine?. **Pressed Medicine**, v 16, n 3, p. 1654-1655, 1987.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (BRASIL). **Manual de terapêutica da malária**. 6. ed., rev. Brasília, D. F.: FUNASA, 2001. 102 p.

\_\_\_\_\_. Situação epidemiológica da Malária no Brasil. Brasília, D. F.: FUNASA, 2005

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. Brasília, D. F.: FUNASA, 2008

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (BRASIL). **Manual de terapêutica da malária**. 6. ed., rev. Brasília, D. F.: FUNASA, 2010. 102 p.

BRUCE-CHWATT, L. J. MALARIA AND ITS CONTROL: Present Situation and Future Prospects. **Ann. Revist Public. Health**, v.8, p 75-110, 1987.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. The Impact of Malaria, a Leading Cause of Death Worldwide, **2005**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/malaria/impact/index.htm>. Acesso em: 10 de setembro de 2008.

CHASSAIGNE, J. A.; Malaria y fármacos antimaláricos, **Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología**, v. 21, n2, p. 45-50, 2001.

CHEVLI, R.; FITCH, C. D. The antimalarial Drug Binds to Membrane Phospholipids. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v 21, n 4, p 581-586, 1982.

CHUNG, N. S.; WASAN, K. M. Potential role on the low-density lipoprotein receptor family as mediator of celular drug uptake. **Adv. Drug Deliv Review**, v 56, n 6, p. 1315-1334, 2004.

COLEMAN, R. E.; VAUGHAN, J. A.; HAYES, D. O.; HOLLINGDALE, M. R.; DO ROSÁRIO, V. E. Effect of mefloquine and artemisinin on the sporogonic cycle of *Plasmodium berghei* ANKA and in *Anopheles stephensi* mosquitoes. **Acta Leidensia**, n 57, p 61-73, 1988.

COLLINS, F. H.; PASKEWITZ, S. M. Malaria Current and Future Prospects for Control. **Annu. Rev. Entomol.** v. 40. p. 95-219, 1995.

COMINACINI, L.; GARBIN, U.; PASINI, AF.; DAVOLI, A.; CONTESSI, G. B.; PASTORINO, A. M.; LO CASCIO, V. Antioxidants inhibition expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. **Free Radical Biology Medical**, v. 22, n 1 e 2, p.117-127, 1997.

CONN, J. E; WILKERSON, R. C; SEGURA, M. N; DE SOUZA, R. T; SCHLICHTING, C. D; WIRTZ, R.A; POVOA, M. M. Emergence of a new neotropical malaria vector facilitated by human migration and changes in land use. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 66, n. 1, p. 18-22, 2002.

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1994. Classificação e principais espécies de importância Sanitária, P.57-92.

COUTO, Alvaro Augusto Ribeiro D'Almeida. Caracterização de cepas de *Plasmodium falciparum* e monitorização longitudinal da resistência a drogas em duas áreas da Amazônia brasileira. 138 f. Tese (Doutorado), Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Museu Paraense Emílio Goeldi, Belém, 2001.

CRAVO, P.; ROSÁRIO, P. Aspectos da genética molecular da resistência aos fármacos antimaláricos. **Biomed Saúde Pública**, v. 73, p.2-8, 2002.

CREVOISIER, C; HANDSCHIN, J; BARRE, J; ROUMENOV, D; KLEINBLOESEM, C.

Food increases the bioavailability of mefloquine. **European of Journal Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 2, p 135-139, 1997.

CUNICO, W. ; CARVALHO, S. A.; GOMES, C. R. B; MARQUES, G. H. Fármacos antimalariais - história e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v 89, n. 1, p 49-55, 2008

DAO, N. V.; QUOC, N. P.; NGOA, N. D.; THUY, L. E. T.; THE, N. D.; DAI, B.; BINH, V. Q.; RIECKMANN, K. H.; EDSTEIN M. D. Fatty food does not alter blood mefloquine concentrations in the treatment of falciparum malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 12, p. 927 – 931, 2005.

DATASUS. **SUS 20 anos- casos de malária caem 33,4% na amazônia legal**. Disponível em [http:// sus20anos.saude.gov.br/portal](http://sus20anos.saude.gov.br/portal). Acesso em 11 de abril de 2009.

DESPOMNIER, D. D.; GWADZ, R. W.; HOTEZ, P. J. Parasitic Diseases 5th. Disponível em [http://www.medicalecology.org/pdf/pd\\_malaria.pdf](http://www.medicalecology.org/pdf/pd_malaria.pdf). Acesso em 15 de mar de 2009.

DJOUMESSI, S. Serum lipids and lipoproteins during malaria infection. **Pathology Biology**, v 37, n 8, p. 909-911, 1989.

DUA, K. V.; SARIN, R.; PRAKASH, A. Determination of quinine in serum, plasma, red blood cells and whole blood in healthy and *Plasmodium falciparum* malaria cases by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 614, p. 87-93, 1993.

EGAN, T. J.; MARQUES, H. M. The role of haem in the activity of chloroquine and related antimalarial drugs. **Coordination chemistry Reviews**, v. 493, p. 190-192, 1999.

FAROOQ, U.; MAHAJAN, R.C. Drug resistance in malaria. **Journal Vector Borne Disease**, v 41, n 1-2, p. 45-53, 2004.

FAUCHER, J. F.; TALLENT, C. The impact of malaria on common lipid parameters, **Parasitology Research**, v. 88, p 1040-1043, 2002.

FOLEY, M.; TILLEY, L. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of actions and Resistance Prospects for New Agents. **Pharmacology and Therapy**, v. 79, n.1, p. 55-87, 1998.

FOLEY, M.; TILLEY, L. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of actions and Resistance. **International Journal for Pharmacology**, v 27, n 2, p 234-240, 1997.

FONTAINE, F.; DE SOUZA, G.; BURCHAM, P. C.; DUCHENE, P.; RAHMANI, R. Role of cytochrome P450 3A in the metabolism of mefloquine in human and animal hepatocytes. **Life Sciences**, v. 66, n. 22, p. 2193-2212, 2000.

FRAHIA, H.; BRITTO, R. S. Malária. In: LINHARES, A.C. (Coord). **Saúde na Amazônia**. 2ed. rev. ampl. São Paulo, ANPES, 1983. p. 17-36.

FRYAUFF, D. J.; OWUSU-AGYEI, S; UTZ, G.; BAIRD, J. K.; KORAM, K. A.; BINKA, F.; NKURUMAH, F.; HOFFMAN, S. L. Mefloquine treatment for uncomplicated

falciparum malaria in young children 6-24 months of age in northern Ghana. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 76, n. 2, p. 224-231, 2007.

GLAUMANN H; MOTAKEFI, A. M; JANSSON, H. Intracellular distribution and effect of the antimalarial drug mefloquine on lysosomes of rat liver. **Liver**, v. 12, n. 4, p. 183-190, 1992.

GRELLIER, P.; RIGOMIEIR, D.; CLAVEY, V.; FRUCHART, V.; SCHREVEL, J.; Lipidic Traffic between High Density Lipoproteins and *Plasmodium falciparum*-infected Red Blood Cells. **The Journal of Cell Biology**. v. 112, n 2, p 267-277, 1991.

GREEN, M., D; BERGQVIST, Y; MOUNT, D. L; CORBETT, S; D'SOUZA, M. J. Improved Valided assay for the determination of mefloquine and its carboxy metabolite in plasma, serum and whole blood using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, n. 727, p. 159-165, 1999.

GREENWOOD, B. M.; BOJANG, K. ;WHITTY, C. J.; TARGETT, G. A. Malaria (Review). **The Lancet**, v. 365, n.9469, p. 1487-1497, 2005.

GREENWOOD,B.M.; FIDOCK, D. A.; KYLE, D. E.; KAPPE, S.H.I.; ALONSO, P. L.; COLLINS, F. H.; DUFFY, P. E.; Malaria: progress, profile and prospect for eradication, **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 4, p. 1234-1242, 2008.

GUSMAN, V; CARMONA-FONSECA, J. Cytochrome P-450 and the response to antimalarial drugs. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v.19, n.1, p. 9-22, 2006.

HAKANSON, A; LANDBERG- LINDGREN, A; BJORKMAN, A. Comparison of the activity of mefloquine and two metabolites against *Plasmodium falciparum*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, p. 503-504, 1990.

HARDARDOTTIR, I.; GRUNFELD, C.; FIENGOLD, K.R. Effects of endotoxin on lipid metabolism. **Biochemical Socidety Trans**, v 23, n 4, p. 1013-1018, 1995.

HATIN, I.; TRAPE, J. F.; LEGROS, F.; BAUCHET, J.; LE BRAS, J. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* strains to mefloquine in an urban area in Senegal, **Bull World health Organv**. 70, p. 363-367, 1992.

HSIAO, L.L.; HOWARD, R.J.; AIKAWA, M. Modification of host cell membrane lipid composition by the intra-erythrocytic human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **The Biochemical Journal**, v. 274, p 121-132, 1991.

HYDE, J. E.; Drug-resistant malaria – an insight, **FEBS Journal**, v. 274, p. 4688-4698, 2007.

JUMA, FD.; OGETO, JO. Mefloquine disposition in normals and in patients with severe *Plasmodium falciparum* malaria. **Europe Journal Drug Metabolism Pharmacokinetics**, v 14, n 1, p. 15-17, 1989.

KAGER, P. A.; Malaria control: constrains and opportunities. **Tropical Medicine and International Health**, v.7, n.12, p. 1042-1046, 2002.

KARBWANG, J.; WHITE, N. J. Clinical pharmacokinetics of mefloquine. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 19, n. 4, p. 264- 279, 1990.

KARBWANG, J.; NA-BANGCHANG, K. Clinical application of mefloquine pharmacokinetics in the treatment of *P. falciparum* malaria. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, v. 8, n. 6, p. 491- 502, 1994.

KHOVIDHUNKIT, W.; KIM, MS.; MEMOM, R. S.; SHIGENAGA, J. K.; MOSER, A. H.; FEINGOLD, K. R.; GRUNFELD, C. Effects of infection and inflammation and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. **Journal Lipid Research**, v 45, n 7, p. 1169-1196, 2004.

KIM, JANG SU.; SEO OH, JUN.; BAE, SOOK YOUNG.; NAM, DEOK HWA.; LEE, CHANG HWAN.; YANG, HYUN JI.; LEE, CHANG KYU.; LEE, WON JAH.; KIM, HEUNG CHUL.; KLEIN, TERRY A.; LIM, CHAE SEUNG.; KIM YOUNG KEE. Alteration of platelet counts and lipid profiles after treatment of acute *Plasmodium vivax*. **Acta Tropica**, v 106, p 39-43, 2008.

KITTL, E.M.; DIRIDL, G.; LENHART, V.; TOMASITIS, J.; PICHLER, H.; BAUER, K. HDL cholesterol as a sensitive diagnostic parameter in malaria. **Wien Klin Wochenschr**, v 104, n 1, p. 21-24, 1992.

KOROKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. São Paulo: Guanabara Koogan, p. 500-501, 1998.

LAINSON, R. A. Protozoologist in Amazônia: Neglected parasites, with particular reference to members of the Coccidia (*Protozoa: Apicomplexa*). **Ciência e Cultura: Journal of Brazilian Association for the Advancement of Science**, v. 44, p. 81-93, 1992.

LARIAM PRODUCT MONOGRAPH, mefloquine hydrochloride tablets – Antimalarial Agent. 2004. Disponível em: <http://www.rochecanada.com/pdf/lariampmE.pdf>. Acesso em: 24 de fevereiro de 2009.

LEONARDUZZI, G.; ARKAN, M.C.; BASAGA, H.; CHIARPOTTO, E.; SEVANIAN, A.; POLI, G.; Lipid oxidation products in cell signaling. **Free Radical Biology Medical**, v 28, n 9, p. 1370-1378, 2000.

LINDOSO, J. A.; LINDOSO, AA. Neglected tropical diseases in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v 51, n 5, p. 247-253, 2009.

LOPES, S. P. F. A. Malária. In: BALDY, A. N. **Doenças Transmissíveis**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978, p. 361-386.

LOOAREESUWAN, S.; WHITE, N. J.; WARRELE, D. A.; FORGO, I.; DUBACH, U. G.; RANALDER, U. B.; SCHWARTZ, D. E. Studies of mefloquine bioavailability and kinetics using a stable isotope technique: a comparison of thai patients with falciparum malaria and healthy caucasian volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 24, n. 1, p. 37- 42, 1982.

LOOAREESUWAN, S.; VIRAVAN, C.; VANIJANONTA, S.; WILAIRATANA, P.; SUNTHARASAMAI, P.; CHAROENARP, P.; ARNOLD, K.; KYLE, D.; CANFIELD, C.;

WEBSTER, H. K. A randomized trial of mefloquine, artesunate, and artesunate followed by mefloquine in acute uncomplicated falciparum malaria. **Lancet**, v. 339, p. 821-824, 1992.

MARQUES, A.C.; GUITIERREZ, H.C. Combate a malária no Brasil: evolução, situação atual e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, supl.3, p.91-108, out/dez. 1994.

MCCOMBIE, S.C. Self-treatment for malaria: the evidence and methodological issue. **Health Policy and Planning**, v 17, n 4, p 333-344, 2002.

MEMON, R. A.; GRUNFELD, C.; MOSER, AH.; FEINGOLD, K. R. Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. **Endocrinology**, v. 132, p. 2246–53, p. 1993.

NEWTON, C. R. J. C.; HIEN, T. T.; WHITE, N. Cerebral malaria. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry*. v 69. p.433–441, 2000.

NA BANGCHANG, K; DAVIS, T. M; LOOAREESUWAN, S; WHITE, N. J; BUNNAG, D; KARBWANG, J. Mefloquine pharmacokinetics in pregnant women with acute falciparum malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine**, v. 88, n. 3, p. 321-323, 1994.

NILSSON-EHLE P. Changes in plasma lipoproteins in acute malaria. **Journal International Medicine**. v. 227, n 3, p 151-5, 1990.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. Situación de los programas de malária em las Américas. XLIV. Washington, D.C; Organización Panamericana de la Salud; 1996

\_\_\_\_\_. Malária, redução de casos. Disponível em <http://www.opas.org.br/>. Acesso em 05 de mar de 2009

ORJIH, A. U; RYERSE, J. S; FITCH, C. D. Hemoglobin catabolism and Heme Polymerase Activity and the Stage Specificity of Antimalarial Action of Cloroquine and the Killing of intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* by cloroquine. **Experientia**, v. 50, p. 34-39, 1994.

OKWA, OO. Tropical parasitic diseases and women. **Annal African Medicine**, v 6, n 4, p. 157-163, 2007.

PALMER, K. J.; HOLLIDAY, S. M.; BROGDEN, R.N. Mefloquine: A review of its Antimalarics Activity, **Pharmacokinetics Properties and Therapeutics Efficacy**, v 35, n 3, p. 430-475, 1993.

PEREIRA, PC.; MEIRA, DA.; CURI, PR.; DE SOUZA, N.; BURINI, RC. The malarial impact on the nutritional status of Amazonian adult subjects. **Revista do Insituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 37, n 1 , p. 19-24, 1995.

PHILLIPS, R.S. Current Status of Malaria and Potential for Control. **Clinical Microbiology Reviews**, Jan. p. 208–226, 2001.

REBÊLO, J. M. M. **Manual de Bioecologia dos Vetores da Malária**. São Luís: Lithograf, 2001.

REY, L. Os Plasmódios e a Malária: Ecologia e Epidemiologia. In: \_\_\_\_\_. **Parasitologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, p. 235-327.

REYES, S.; OSANAI, C. H.; PASSOS, A.D. Resistência in vivo do Plasmodium falciparum as 4-aminoquinoleínas e a associação sufadoxian + piremetamina II. Estudos em Manaus, Amazonas 1983-1984. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, v. 38, p. 37-44, 1986.

SALLES, J. M. C; SALLES, M. J. C. **Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, antivirais, Antiparasitários)**: Quando Indicar, Como usar. Belém: EDUFPA, 2000, p. 472-473

SAHU, N. K.; SAHU, S.; KOHLI, D. V.; Novel Molecular Targets for Antimalarial Drug Development, **Chemical Biology Drug**, v. 701,p. 287-297, 2008.

SIBMOOH, N.; YAMANONT,P.; KRUDSOOD, S.; LEOWATTANA, W.; BRITTENHAM, G.; LOOAREESUWAN, S.; UDOMSANGPETCH, R.; Increase fluidity and oxidation of malaria lipoproteins: relation with severity and induction of endothelial expression of adhesion molecules, **Lipids Health Disease**, v. 3, p.15, 2004.

SCHLITZER, M. Malaria chemotherapeutics part I: History of antimalarial drug development, currently used therapeutics, and drugs in clinical development. **Chemotherapy Medical Chemo**, v 2, n 7, p. 944-986, 2007.

SCHLAGENHAUF, P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review. **Journal of Travel Medicine**, v. 6, n. 2, p. 122-133, 1999.

SCHLAGENHAUF, P.; Malaria: from prehistory to present. **Infection disease North America**. v 18, p. 189-205, 2004.

SCHWARTZ D. E; ECKERT G; HARTMANN D; WEBER, B; RICHARD-LENOBLE D; EKUE J. M. K; GENTILINI M. Single dose kinetics of mefloquine in man. **Chemotherapy**, v. 28, p. 70-84, 1982.

SILAMUT, K.; WHITE, N.J.; LOOAREESUWAN, S.; WARREL, D.A. Binding of quinine to plasma proteins in falciparum malaria. **American Journal Tropical Medical Hygiene**, v 34, n 4 , p. 681-686, 1985.

SOUZA, J.M.; D'ALMEIDA COUTO, A.A.R; SILVA, E.B.; ABDON, NP.; SILVA, R.S.U. Malária. In: LEÃO, R.N.Q. (Coord). **Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico**. Belém: CEJUP, 1997 .P. 645-669.

STEKETEE, RW. Pregnancy, nutrition and parasitic diseases. **Journal of Nutritional**, v 133, n 5, p. 1661-1667, 2003.

STRATTON, L; O NEIL, MS; KRUK, ME; BELL, ML. The persistent problem of malaria: addressing the fundamental causes of a global killer. **Society Scientific Medicine**, v.67, n 5, p. 854-864, 2008.

SIMPSON, J. A; WATKINS, E. R; PRICE, R.N; AARONS, L; KYLE, D. E; WHITE, N.

J. Mefloquine pharmacokinetics-pharmacodynamic models: implications for dosing and resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 12, p. 3414-3424, 2000.

SUAREZ, M.F; QUINONES, M.L.; PALACIOS, J.D. A. First Record of DDT resistance in *Anopheles darlingi*. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v.6, n.1, p. 72-74, 1991.

SUCEN. **Histórico, situação atual e Plano de Identificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal**. Disponível em <http://www.sucen.sp.gov.br/malaria>. Acesso em 20 de mar.2009.

SUH, N. Katryn; KAIN, K.C.; KEYSTONE, Jay S. Malaria: review. **JAMC**, v 177, n 11, p. 1693-1670, 2004.

SULLIVAN, J. D; MATILE, H; RIDLEY, R. G; GOLDBERG, D. E. A common mechanism for blockade of heme polymerization by antimalarial quinolines. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 47, p. 31103-31107, 1998.

TALISAUMA, A. O.; BLOLAND, PETER; ALESSANDRO, U. D.; History, Dynamics and Public Health Importance of Malaria Parasite Resistance, **Clinical Microbiology Reviews**, v.17, n.1, p 235-254, 2004.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos**. 2 ed. São Paulo, Atheneu, 1996.

TER- KUILE, F. O; TEJA-ISAVATHARM, P; EDSTEIN, M. D; KEERATITHAKUL, D; DOLAN, G; NOSTEN, F; PHAIPUN, L; WESTER, H. K; WHITE, N. J. Comparison of capillary whole blood, venous whole blood, and plasma concentrations of mefloquine, halofantrine, and desbutyl-halofantrine measured by High-performance liquid chromatography. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 51, p. 778-784, 1995.

TODD, G. D; HOPPERUS BUMA A. P. C. C; GREEN, M. D; JASPERS C. A. J. J; LOBEL, H. O. Comparison of whole blood and serum levels of mefloquine and its carboxylic acid metabolic. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 57, p. 399-402, 1997.

TRAMPUZ, A.; JEREB, M.; MUZLOVIC, I.; PRABHU, R.; Clinical Review: severe malaria, **Critical Care**, v.7, n.4, p. 315-323, 2003.

TUTEJA, R. Malaria – an overview. **FEBS Journal**, v. 274, p. 4670-4679, 2007a.

TUTEJA, R. Malaria - the global disease. **FEBS Journal**, v. 274, p. 4669, 2007 b.

WALKER, F.N.; NADJM, B.; WHITTY, C.J.M. Malaria, **Medicine**, v 38, n 1, p. 41-46, 2009.

WELLEMS, T. E.; PLOWE, C. V.; Chloroquine-Resistant Malaria, **The Journal of Infectious Diseases**. v. 184, p. 770-776, 2001.

WHITE, N. J. Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 10, n. 3, p. 187- 215, 1985.

WHITE, N. J.; PONGTAVORNPINYO, W.; The new selection of drug-resistant malaria parasites. **The Royal Society London B**, v. 270, p. 545-554, 2003.

WHITTEN, M. M.; SHIAO, S. H; LEVASHINA, E. A. Mosquito midguts and malaria: cell biology, compartmentalization and immunology. **Parasite Immunology**., v. 28, n.4, p.121-130, 2006.

WHITTY, C.J.M; ROWLAND, M.; SANDERSON, F.; MUTABINGWA, T.K. Science, medicine, and the future: Malaria. **Biologic Molecular Journal**, v 325, p 1220-1224, 2008.

WINZELER, E.A. Malaria research in the post genomic era. **Nature**, v 455, n 7214, p. 751-756, 2008.

WONGSRICHANALAI, C.; PICKARD, A.L.; WERNSDORFER, W. H.; MESHINCK, S.; Epidemiology of drug-resistant malaria, **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, p 209-211, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Monitoring Antimalarial Drug Resistance**: Report f WHO consultation. Geneva: WHO, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Roll Back Malaria**. Geneva: WHO, 2008.

## ANEXO A

## APÊNDICE A

## RESULTADOS E DISCUSSÃO DO ERITROGRAMA

Perfil do eritrograma dos pacientes

O perfil hematológico (hemácia, hemoglobina e plaquetas) dos pacientes está ilustrado na tabela abaixo.

**TABELA 31: Perfil do eritrograma nos diversos dias do estudo.**

Parâmetro	Dias de coleta	de n	X±d.p.	Valores de referência
Hemácia	D3	18	3.3±1.9	
	D14	15	3.4±1.6	4.10-5.90
	D35	12	2.9±2.1	milhões mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	D3	18	10.3±6.6	12.20%-
	D14	15	7.8±5.9	16.8%
	D35	12	8.3±6.2	
Plaquetas	D3	18	131±86	
	D14	15	180±152	115-400
	D35	12	148±113	milhões mm <sup>3</sup>

N= número de pacientes

X= média

DP= desvio padrão

H= sexo masculino e M= sexo feminino

## DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DO ERITROGRAMA

Nos valores do perfil do eritrograma, nota-se que não houve diferença significativa na contagem de hemácias e na concentração de hemoglobina entre os períodos analisados (D0, D3, D14 e D35). Porém, na contagem das plaquetas houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ) entre D0/D14, D0/D35, D3/D14 e D3/D35 revelando um aumento na contagem dessas células. Uma das conseqüências para a esses valores serem significativos é a possível produção de espécies reativas de oxigênio, o que ocasionaria o aumento na função da medula óssea, como forma de repor as plaquetas destruídas durante o estresse oxidativo produzido na infecção pelo *P. falciparum*.

No estudo feito por Horstmann (1985), foram estudados 80 pacientes com infecções de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, e *Plasmodium ovale* e se observou uma diminuição dos produtos de fibrinogênio, na contagem de plaquetas, antitrombina III e dos componentes do complexo do fator VIII. Os resultados indicam alterações hemostáticas que estão associadas com o grau da parasitemia. Em pacientes acometidos por *P. falciparum* foi visto uma hiperfibrinólise moderada, devido ao grau de parasitemia. A trombocitopenia correspondeu a parasitemia e não está associado a um consumo dos fatores de coagulação. Assim, a trombocitopenia na malária não é um indicativo de coagulação intravascular disseminada, mas pode sugerir um dano ao endotélio.

Estudo feito por Erel et al. (2001), aonde correlacionou o estresse oxidativo, a capacidade antioxidante de plaquetas e a trombocitopenia em pacientes com malária por *P. vivax* e indivíduos saudáveis. Constatou que a contagem de plaquetas no sangue total, a atividade da superóxido dismutase e da glutathione peroxidase nas plaquetas se encontravam baixas nos pacientes acometidos pela malária em comparação aos pacientes saudáveis que apresentavam valores altos de lipoperoxidação lipídica. Houve também uma forte correlação negativa entre a contagem de plaquetas no sangue total com a lipoperoxidação lipídica nas plaquetas. Desta forma, os mecanismos antioxidantes dos trombócitos foram insuficientes nos pacientes com malária, ocasionando estresse oxidativo.

Yamaguchi et al. (1997), observou que tanto os mecanismos não imunológicos quanto os imunológicos que estão associados aos anticorpos específicos IgG da plaquetas, tem demonstrado um papel importante na lise das plaquetas e no desenvolvimento na trombocitopenia.

## APÊNDICE B

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CORRELAÇÃO ENTRE OS TEORES SÉRICOS E ERITROCITÁRIOS DE MEFLOQUINA E CARBOXIMEFLOQUINA E AS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDADE EM PACIENTES COM MALÁRIA POR *Plasmodium falciparum* NÃO COMPLICADA.

Este projeto irá investigar a determinação da quantidade de medicamento no sangue em pacientes com malária. Para isso, será realizada coleta de sangue para dosagem bioquímica de HDL, LDL, Triglicérides e colesterol total e determinar o medicamento que você tomou. O estudo será realizado no laboratório de toxicologia na Universidade Federal do Pará sob responsabilidade do professor José Luiz Fernandes Vieira e em parceria com o Instituto Evandro Chagas que serão responsáveis pelo atendimento clínico dos pacientes.

Se você tiver qualquer pergunta sobre este estudo ou riscos, você pode entrar em contato com o pesquisador responsável Juan Gonzalo Bardález Rivera telefone 91 – 81124079. Se você tiver dúvida sobre seus direitos ou com relação aos aspectos éticos do trabalho, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) do Instituto Evandro Chagas.

Este estudo é importante e necessário, pois trará benefícios em relação à diminuição das reações adversas do medicamento. Os riscos normalmente existentes decorrentes da colheita de sangue como dor no local, infecção, serão mínimos, tendo em vista que todos os procedimentos serão realizados com materiais descartáveis. Neste estudo não haverá também, riscos decorrentes do uso de seu material genético (DNA).

É garantida a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa. As informações serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Não há nenhuma despesa pessoal adicional ao participante neste estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados obtidos por sua participação serão apenas utilizados para este estudo e trabalhos que estejam vinculados a este.

### Concordância para participar no estudo

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, compreendendo seus benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa, cooperando com a mesma.

---

Assinatura do sujeito da pesquisa ou do responsável

---

Pesquisador

## APÊNDICE C

## QUESTIONÁRIO

Nº Questionário \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paciente \_\_\_\_\_

Número de Registro \_\_\_\_\_ Gênero : ( ) M ( ) F

Endereço \_\_\_\_\_

Local de Nascimento (Município/Estado) \_\_\_\_\_

Data de Nascimento \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_

Ocupação principal \_\_\_\_\_

Localidade provável de infecção \_\_\_\_\_

Município provável de infecção \_\_\_\_\_ UF \_\_\_\_\_

Período de permanência na área \_\_\_\_\_ Autoctonia: ( ) Sim ( ) Não

Passado nosológico: Vezes que teve malária: ( ) Primoinfecção ( ) 1x ( ) 2x

( ) 3x ( ) 4x ( ) 5x ou mais Última vez \_\_\_\_\_

Medicação(ões) utilizada(s) \_\_\_\_\_

Duração em dias \_\_\_\_\_

Outra doença (Hepatite, Leishmaniose, D. Chagas, crônico degenerativas...) \_\_\_\_\_

Sinal ou sintoma clínico inicial \_\_\_\_\_ Início dos sintomas \_\_\_\_\_

Droga (s) utilizada (s) no tratamento atual e esquema \_\_\_\_\_

Formulação da droga (VO/IM/EV) \_\_\_\_\_ Quantidade \_\_\_\_\_

Conclusão do caso: ( ) Cura ( ) Recrudescência ( ) Recaída ( )

Indefinido ( ) Óbito ( ) Interrupção ou troca de esquema

Peso \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

Circunferência abdominal \_\_\_\_\_ Circunferência do quadril \_\_\_\_\_

Pregas: Bicipital \_\_\_\_\_ Tricipital \_\_\_\_\_ Subescapular \_\_\_\_\_

Supra-ilíaca \_\_\_\_\_

TRATAMENTO / CONTROLE			
Dias	Data	Parasitemia / mm <sup>3</sup>	Medicamento
D0			
D1			
D2			
D3			
D14			
D21			
D28			
D35			

Concentrações Séricas	Dias								
	D1	D2	D3	D14	D21	D28	D35	D42	D60
Mefloquina									
Carboximefloquina									
Concentrações Eritrocitárias	Dias								
	D1	D2	D3	D14	D21	D28	D35	D42	D60
Mefloquina									
Carboximefloquina									

Perfil Lipídico	Dias						
	D0	D3	D14	D21	D28	D35	D42
Colesterol total							
HDL							
LDL							