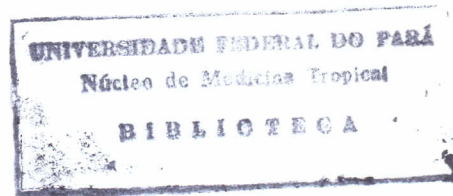


Rita do Socorro Uchôa da Silva

Estudo de Dose Adequada da
Droga RO 42-1611 (Arteflene)
no Tratamento da Malária por
Plasmodium Falciparum

Belém - Pará
1997

RITA DO SOCORRO UCHÔA DA SILVA



**ESTUDO DE DOSE ADEQUADA DA DROGA
RO 42-1611 (ARTEFLENE) NO TRATAMENTO DA
MALÁRIA POR *Plasmodium falciparum*.**

**Belém-Pará
1997**

RITA DO SOCORRO UCHÔA DA SILVA

**ESTUDO DE DOSE ADEQUADA DA DROGA
RO 42-1611 (ARTEFLENE) NO TRATAMENTO DA
MALÁRIA POR *Plasmodium falciparum*.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará em colaboração com o Instituto Evandro Chagas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical, sob a orientação do Prof. Dr José Maria de Souza.

**Belém-Pará
1997**

616.9362
55862
D15

Ficha catalográfica preparada por Nazária Higashi, bibliotecária do Instituto Evandro Chagas, Fundação Nacional de Saúde.

Silva, Rita do Socorro Uchôa da

Estudo de dose adequada da droga Ro 42-1611 no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum*. Belém, 1997.
117 p.

Dissertação (Mestrado)

1. Malária por *Plasmodium falciparum* - quimioterapia 2. Ro 42-1611 3. Arteflene. I.
Título.

CDD 616.9362

RITA DO SOCORRO UCHÔA DA SILVA

**ESTUDO DE DOSE ADEQUADA DA DROGA
RO 42-1611 (ARTEFLENE) NO TRATAMENTO DA
MALÁRIA POR *Plasmodium falciparum*.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará em colaboração com o Instituto Evandro Chagas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical, sob a orientação do Prof. Dr José Maria de Souza, para a apreciação da banca examinadora formada pelos doutores:

Presidente: Dr. José Maria de Souza
Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas

1º) Examinador: Dr. Joaquim Caetano de Almeida Netto
Universidade Federal de Goiás

2º) Examinador: Dra. Marinete Marins Póvoa
Parasitologia - Instituto Evandro Chagas

3º) Examinador: Dr. Manuel Ayres
Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

Belém, 04 de dezembro de 1997.
Conceito: Excelente (E)

*... receberemos o bem de Deus,
e não receberemos o mal ?*

(Jó 2, 10)

A todas as pessoas que tiveram suas vidas ceifadas pela malária, muitas vezes em decorrência do inadequado atendimento e/ou as precárias condições da saúde pública em nosso meio.

Agradecimentos

A Deus por ter-me tornado útil à humanidade.

A *minha família*, em especial a meus pais e irmãos, por todo apoio e incentivo, e principalmente pelo amor que me dedicaram durante toda a minha vida.

Ao Prof. Dr José Maria de Souza por ter-me mostrado o caminho da pesquisa e compartilhado comigo parte de seus conhecimentos a fim de tornar-me apta para a vida profissional.

Ao colega cardiologista Manoel Veloso pela grande contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Ao colega José Manoel de Souza Marques, chefe da Unidade Mista de Marabá-FNS e seu substituto Fernando Augusto Monteiro por todo apoio e amizade a mim dedicados no transcorrer deste trabalho.

À microscopista Darci Rodrigues da Silva, pelo despreendimento, coragem, responsabilidade e competência profissional demonstrados durante esta pesquisa.

A todos os técnicos de laboratório da Unidade Mista de Marabá - FNS pela boa vontade que demonstraram na realização dos exames hematológicos e bioquímicos necessários à investigação, em especial ao Sr. Amós Virgílio Alves.

A todos os servidores da Unidade Mista de Marabá - FNS pela contribuição no decorrer desta pesquisa, especialmente os médicos Paola Kátrina Pinto Coelho e Anderson Huhn Bastos, as enfermeiras Joana de Matos Lopes, Domingas Aquino Lobato e Sônia da Silva Coelho.

À Prof^a. Nilza Brito Ribeiro diretora do Campus Universitário de Marabá - UFPA por ter permitido prolongada estadia nas instalações do Campus II.

Aos servidores do Campus II de Marabá - UFPA, pelo carinho e atenção dedicados.

Ao chefe do Distrito Técnico-Administrativo de Marabá-FNS Sr. Raimundo Jorge Pinto Freire, à administradora Sra. Erenildes Barroso dos Santos e aos inspetores por terem entendido o sentido deste trabalho e com isso ter deslocado servidores para o desenvolvimento de tarefas necessárias ao perfeito andamento desta pesquisa.

Aos servidores do Distrito Técnico-Administrativo de Marabá-FNS e da Prefeitura Municipal de Marabá Srs. Josias Aguiar Pereira, Guimarães Nascimento Lisboa, Pedro Afonso Ribeiro e Jadilson Costa Casaes pelo atendimento desinteressado que fizeram antes, durante e depois deste trabalho, visando apenas salvar a vida dos pacientes.

À visitadora sanitária Raimunda de Jesus Miranda pelo excelente trabalho desenvolvido, pela responsabilidade, organização e dedicação que demonstrou no decorrer de toda a pesquisa.

Aos auxiliares de enfermagem Jeremias Machado da Silva e Júlio Lúcio Silva pela dedicação e bem servir aos pacientes incluídos neste trabalho.

Ao Diretor do Instituto Evandro Chagas Dr Jorge Fernando Soares Travassos da Rosa e todo o pessoal administrativo pelo apoio fundamental ao desenvolvimento deste estudo.

À Fundação Nacional de Saúde - Coordenadoria Regional do Pará pelo apoio financeiro fornecido a fim de subsidiar parte deste ensaio clínico.

À coordenadora do Mestrado em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará Prof^a. Dra. Ermelinda Moutinho da Cruz, pela disponibilidade em assumir a responsabilidade de um curso de pós-graduação dentro da Região Amazônica do Brasil.

A todos os professores do Curso de Mestrado em Medicina Tropical da UFPA pelo repasse de informações e condução na busca de conhecimentos, em especial aos doutores Manuel Ayres e Habib Fraiha Neto.

Às minhas amigas-irmãs Consuelo Silva de Oliveira, Esther Castello Branco Mello Miranda, Rosana Maria Feio Libonati, Vera Lúcia Reis Souza de Barros e Helena Andrade Zeferino Brígido pelo companheirismo e amizade plenos.

A todos os servidores do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas, médicos, farmacêuticos, biomédicos, agentes de saúde, microscopistas, estagiários e secretária, por terem compreendido, apesar de sobrecarregados, nosso afastamento das tarefas habituais, e assim, permitido a realização deste estudo.

À Nazária Higashi, Glads Maria Hage Diniz Marins e Raimundo Nonato Costa dos Santos pela infinita contribuição na busca de informações bibliográficas.

Aos PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S/A pelo fornecimento da droga alvo desta investigação e apoio ao trabalho de campo realizado.

Aos voluntários que consentiram em sua inclusão nesta pesquisa, pois tal atitude serviu para que pudéssemos adquirir mais conhecimentos úteis no tratamento da malária.

SUMÁRIO

PÁGINA

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	JUSTIFICATIVA	17
1.2	OBJETIVO GERAL	17
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA	18
2.2	CICLO BIOLÓGICO DOS PLASMÓDIOS	21
2.3	CLASSIFICAÇÃO BIOLÓGICA DOS ANTIMALÁRICOS	23
2.4	QUIMIOTERAPIA DA MALÁRIA	27
2.5	FARMACORRESISTÊNCIA DO <i>P. FALCIPARUM</i> AOS ANTIMALÁRICOS	44
2.6	RO 42-1611 (ARTEFLENE)	48
3	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	52
3.1	DESCRIÇÃO DA ÁREA	52
3.2	METODOLOGIA	53
3.3	PARÂMETROS DE NORMALIDADE UTILIZADOS PARA COMPARAÇÃO	57
3.3.1	Exames hematológicos	57
3.3.1.1	Hematócrito	57
3.3.1.2	Leucocitometria	57
3.3.1.3	Plaquetometria	57
3.3.2	Dosagens bioquímicas	57
3.3.2.1	Aspartato aminotransferase (AST)	57
3.3.2.2	Alanina aminotransferase (ALT)	57
3.3.2.3	Bilirrubina total	57
3.3.2.4	Bilirrubina indireta	58
3.3.2.5	Fosfatase alcalina	58
3.3.2.6	Uréia	58
3.3.2.7	Desidrogenase láctica (DHL).....	58
3.3.2.8	Glicemia	58
3.4	DEFINIÇÕES	58
3.4.1	Efeito colateral ou adverso	58
3.4.2	Cura clínica	58
3.4.3	Cura parasitológica	59
3.4.4	Sensibilidade (S)	59
3.4.5	Resistência tipo I (RI)	59

	PÁGINA
3.4.6 Resistência tipo II (RII)	59
3.4.7 Resistência tipo I (RI) / Reinfecção (REINF)	59
3.4.8 Febre	60
3.4.8.1 Leve	60
3.4.8.2 Moderada	60
3.4.8.3 Elevada	60
3.4.9 Hora 0 (zero) ou pré-tratamento	60
3.4.10 D0 (zero), D1, D2, Dn	60
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	60
3.5.1 Dados biométricos	60
3.5.2 Exames hematológicos, bioquímicos e tensão arterial	60
3.5.3 Parasitemia inicial	61
3.5.4 Significância estatística	61
3.6 ASPECTOS ÉTICOS	61
4 RESULTADOS	62
4.1 DADOS PESSOAIS E BIOMÉTRICOS	62
4.2 QUANTIDADE DE RO 42-1611 ADMINISTRADA	63
4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	64
4.3.1 Sintomatologia inicial	64
4.3.2 Desaparecimento da febre	66
4.3.3 Frequência respiratória	68
4.3.4 Pressão arterial	68
4.3.5 Avaliação eletrocardiográfica	69
4.4 AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA	71
4.4.1 Parasitemia inicial	71
4.4.2 Negativação da parasitemia assexuada	73
4.5 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA	75
4.5.1 Hematócrito	76
4.5.2 Leucócitos	78
4.5.3 Plaquetas	79
4.6 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	80
4.6.1 Aminotransferases	81
4.6.2 Bilirrubina total e indireta e fosfatase alcalina	84
4.6.3 Uréia	88
4.6.4 Desidrogenase láctica	89
4.6.5 Glicemia	90
4.7 MEDICAÇÃO CONCOMITANTE	91
4.8 EFEITOS COLATERAIS	91
4.9 RESPOSTAS TERAPÊUTICAS	93
4.10 CONCENTRAÇÃO DA DROGA E SOROLOGIA	95
5 DISCUSSÃO	96
6 CONCLUSÕES	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
dL	decilitro (s)
DHL	Desidrogenase láctica
ECG(s)	Eletrocardiograma(s)
FNS	Fundação Nacional de Saúde
FNT	Fator de necrose tumoral
g	grama (s)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFA	Índice de infecção por <i>P. falciparum</i>
IL-1	Interleucina-1
IPA	Índice Parasitário Anual
IPM	Inspirações por minuto
kg	quilograma (s)
mg	miligrama (s)
mL	mililitro (s)
mm ³	milímetro cúbico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS/OPS	Organização Pan-Americana da Saúde
QBC	Quantitative Butty Coat
RI	Resistência tipo I
RI/REINF	Resistência tipo I ou reinfecção
RII	Resistência tipo II
RIII	Resistência tipo III
S	Sensibilidade
SMN	Serviço de Malária do Nordeste
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
WHO	World Health Organization
μL	microlitro (s)

LISTA DE GRÁFICOS

Nº	TÍTULO	PÁGINA
1	Frequência (%) dos sintomas e sinais referidos na hora zero pelos 16 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	66
2	Média geométrica da parasitemia assexuada durante o acompanhamento dos pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	72
3	Médias dos hematócritos em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	77
4	Médias do número de leucócitos em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	78
5	Médias do número de plaquetas em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	79
6	Médias dos níveis de AST em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	82
7	Médias dos níveis de ALT em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	83
8	Médias dos níveis de bilirrubina total em D0, D2 e D7 de 12 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	85
9	Médias dos níveis de bilirrubina indireta em D0, D2 e D7 de 12 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	86
10	Médias dos níveis de fosfatase alcalina em D0, D2 e D7 de 12 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	87
11	Médias dos níveis de uréia em D0, D2 e D7 de 12 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	88
12	Médias dos níveis de desidrogenase láctica em D0, D2 e D7 de 12 com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	89
13	Médias dos níveis de glicose sangüínea em D0, D2 e D7 de 13 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	90

- | | | |
|----|--|----|
| 14 | Respostas terapêuticas por grupos observadas nos 16 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 incluídos no grupo III, Marabá-Pará, 1994-1995. | 94 |
|----|--|----|

LISTA DE TABELAS

Nº	TÍTULO	PÁGINA
1	Dados pessoais e biométricos dos 16 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	63
2	Sintomatologia apresentada na hora zero pelos 16 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	65
3	Desaparecimento cumulativo da febre em 16 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	67
4	Média da pressão arterial sistólica e diastólica em D0, D2 e D7 de 15 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	69
5	Dados comparativos entre os ECGs nas horas zero, seis e 168 dos pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-161 em Marabá-Pará, 1994-1995.	70
6	Dados referentes à parasitemia assexuada inicial (hora zero) dos pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	71
7	Dados referentes ao desaparecimento da parasitemia assexuada (gota espessa) ocorrido nos pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	73
8	Comparação entre gota espessa e QBC durante o acompanhamento dos pacientes com <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	74
9	Normalidade, aumento e/ou diminuição de valores obtidos em D0 a partir de exames hematológicos em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	75
10	Médias e significância estatística dos valores obtidos em D0 (zero), D2 e D7 nos exames hematológicos de 14 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	76
11	Normalidade, aumento e/ou diminuição de valores obtidos em D0 a partir de dosagens bioquímicas em pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	80
12	Médias e diferença estatística dos valores obtidos em D0 (zero), D2 e D7 nas dosagens bioquímicas de 14 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	81
13	Efeitos adversos (média da duração e intensidade) registrados durante o acompanhamento dos 16 pacientes com malária por <i>P. falciparum</i> submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.	92

RESUMO

A resistência crescente do *P. falciparum* aos antimaláricos habitualmente empregados, torna urgente a avaliação de novas drogas. O Ro 42-1611 é um antimalárico derivado da planta chinesa *Artabotrys uncinatus*. Usado apenas na África em três trabalhos no tratamento da malária por *P. falciparum*, tem sua ação desconhecida em sul-americanos com esta doença. Apesar do efeito antimalárico ter sido comprovado, ainda não se encontrou a dose adequada para o tratamento supressivo do *P. falciparum*. Avaliar a tolerância, a toxicidade e a eficácia de três diferentes doses do Ro 42-1611 no tratamento da malária por *P. falciparum* é o que objetiva este trabalho. O estudo foi realizado em Marabá-Pará, caracterizando-se por ser aberto, prospectivo e randomizado; incluiu pacientes voluntários, adultos, masculinos, de peso corporal até 80 kg; febris ou com outros sintomas constitucionais de malária e com gota espessa positiva para *P. falciparum* (≥ 200 e ≤ 50.000 parasitas/mm³ de sangue). Grupos de estudo: I - 1.500 mg de 12/12 horas por 1 dia; II - 1.500 mg de 12/12 horas por 2 dias e III - 1.500 mg de 12/12 horas por 3 dias. Todos os pacientes foram tratados em regime hospitalar, sendo avaliados no pré-tratamento através de: dados pessoais e biométricos, sinais e sintomas, uso de medicação concomitante, temperatura axilar, frequência respiratória, pressão arterial, eletrocardiograma, parasitemia, exames hematológicos e bioquímicos. A partir do início da terapêutica, a avaliação destes parâmetros foi feita seguindo protocolo próprio, incluindo a anotação de efeitos colaterais. A análise de variância de Friedman foi usada para avaliar os valores obtidos nos exames hematológicos e bioquímicos. Foram selecionados 16 pacientes, sendo 5 alocados no grupo I, 6 no II e 5 no III. Idade variou de 17 a 41 anos (média: 26,6), peso corporal de 44 a 72 kg (média: 54,9), parasitemia assexuada inicial de 200 a 40.000 formas/mm³ de sangue, sendo os grupos homogêneos quanto a estas variáveis. A febre desapareceu no mínimo com 9 e no máximo com 48 horas a partir do início da terapêutica. A avaliação do traçado eletrocardiográfico e da pressão arterial não mostrou alterações significativas. O desaparecimento da parasitemia assexuada ocorreu em média com 53,6 horas, não se evidenciando diferenças estatísticas significantes entre os grupos ($p=0,7264$). Houve uma diminuição significativa entre o pré-tratamento (D0) e o terceiro (D2) e oitavo (D7) dias de acompanhamento quanto aos níveis de hematócrito ($p=0,0046$), um aumento no número de leucócitos entre D2 e D7 ($p=0,0171$) e plaquetas entre D0 e D7, assim como entre D2 e D7 ($p<0,0001$). Entre D0 e D7 detectou-se diminuição nos níveis de bilirrubina total ($p=0,0024$), fosfatase alcalina ($p=0,0195$) e uréia ($p=0,0168$). Efeitos colaterais foram em geral leves ou moderados e de curta duração. Do total de pacientes, 87,5% obtiveram desaparecimento da parasitemia assexuada, porém apenas 2 (12,5%) curaram, ambos incluídos no grupo III. Nenhum dos esquemas posológicos usados foi adequado para a cura desta doença. Talvez em estudos posteriores usando a droga em maior dose ou por maior número de dias ou ainda associando-a a outros antimaláricos, possa obter-se eficácia adequada.

ABSTRACT

The increasing resistance of *P. falciparum* strains to the current antimalarial drugs makes the searching of new drugs an urgent task. The compound Ro 42-1611 is an antimalarial drug that arises from a chinese herb *Artabotrys uncinatus*. Since its synthesis, Ro 42-1611 was used in three different clinical trials to treat falciparum malaria in Africa, but how it works in the South America malaria patients is obscure. Although being an effective antimalarial, a proper therapeutic dose to achieve the suppressive cure of falciparum malaria has not been established yet. The purpose of this study is to evaluate the tolerance, the toxicity and the efficacy of 3 different dose schedules of Ro 42-1611 in the treatment of falciparum malaria. It was an open, prospective and randomized trial carried out in Marabá/Pará State in male patients with maximum 80 kg bodyweight. All patients had fever or another constitutional malaria symptom and had a positive thick blood smear to *P. falciparum* (≥ 200 and $\leq 50,000$ parasites/mm³). In a hospital, they were assigned into 3 groups according to drug administration time: Group I - 1,500 mg twice a day for 24 hours; Group II - 1,500 mg twice a day for 48 hours and Group III - 1,500 mg twice a day for 72 hours. Before treatment, the following procedures were recorded from all patients: personal data, height and weight, malarial signs and symptoms, history of simultaneous drug intake, body temperature, vital functions (respiratory rate, blood pressure), parasite count, haematology and blood chemistry assessments and electrocardiogram. During the treatment, all those parameters were followed, including adverse reactions to Ro 42-1611. Statistical analysis (Friedman variance test) were performed on laboratory tests results. Sixteen patients were enrolled in the study: 5 patients in Group I; 6 in Group II and 5 patients in Group III. Among patients, age ranged from 17 to 41 years old (mean 26.6), body weight from 44 to 72 kg (mean 54.9). The asexual parasite count ranged from 200 to 40,000 parasites/mm³. Regarding those variables, there were homogeneity in 3 groups. According to the protocol, clinical and laboratory data were evaluated, with the following results: the minimum and the maximum fever clearance time was 9 to 48 hours respectively. The mean asexual parasite clearance was 53.6 hours, without any statistical significance among the groups ($p=0.7264$). There were statistical significant difference ($p=0.0046$) in the hematocrit values before treatment (D0), and the third (D2) and the eighth (D7) day of the follow-up. It was observed an increase in the leukocyte count between D2 and D7, also of statistical significance ($p=0.0171$), as well in the platelets of D0 and D7/D2 and D7 ($p\leq 0.0001$). Between D0 and D7, statistical significant reduction occurred in the values of total bilirubin ($p=0.0024$), alkaline phosphatase ($p=0.0195$) and urea ($p=0.0168$). There were no statistical significant difference nor in the evaluation of electrocardiogram results neither in the blood pressure. Short adverse reactions were mild to moderate. In the end of the treatment, 87.5% of patients were completely free of parasites, but just 2 achieved a radical cure (12.5%), both included in Group III. Any of the schedule treatment showed efficacy. Perhaps such efficacy might be attained using Ro 42-1611 in a superior dose, for a longer period of time or in association with other antimalarial in further studies.

1 INTRODUÇÃO

A malária por *P. falciparum* pode determinar quadro clínico grave, levando o paciente em poucas horas ao óbito. Várias são as complicações que podem ocorrer, entre elas malária cerebral, anemia grave, insuficiência renal, hipoglicemia, distúrbios hidroeletrólítico e ácido-básico, edema agudo de pulmão, choque circulatório e alterações da coagulação sangüínea.

O *P. falciparum* apesar de ser o agente etiológico responsável por cerca de 35% dos casos atualmente registrados no Brasil, é entre os plasmódios, o que realmente preocupa no que tange à terapêutica específica, devido ao encontro freqüente de cepas resistentes deste parasita aos antimaláricos habitualmente empregados.

Considera-se como farmacorresistência a capacidade de determinada cepa de um parasita de sobreviver ou multiplicar-se apesar da administração e a absorção de um medicamento em doses iguais às recomendadas, ou mesmo maiores que estas, porém dentro dos limites de tolerância do indivíduo (OMS, 1973).

Tal como em outras enfermidades, a tendência atual na terapêutica antimalárica é a multidrogaterapia, buscando assegurar maior eficácia e diminuição dos níveis de resistência dos plasmódios (Gilles, 1995; White, 1996).

Nenhum dos medicamentos usados atualmente na terapêutica da malária por *P. falciparum* pode ser considerado um antimalárico ideal. Este, necessitará preencher uma série de pré-requisitos: produzir um desaparecimento rápido da parasitemia e da febre; poder ser administrado em dose única, por via oral; não propiciar o aparecimento de efeitos colaterais; não determinar resistência cruzada

com outros antimaláricos; apresentar baixo custo; e determinar 100% de cura. Por isso, pesquisadores continuam buscando alternativas para o tratamento do paludismo causado pelo *P. falciparum*, tanto avaliando novas drogas como novos esquemas terapêuticos associando antimaláricos que já vêm sendo usados para este fim.

Há diferenças, principalmente quanto à resposta terapêutica, entre trabalhos realizados em várias partes do mundo com medicamentos antipalúdicos. Desta forma, faz-se necessária uma avaliação de novos medicamentos em pacientes residentes no Brasil, com cepas locais de *P. falciparum*, objetivando determinar o nível de sensibilidade das mesmas a distintas doses de antimaláricos.

Os endoperóxidos são novos antimaláricos, cujo protótipo é o qinghaosu (artemisinina). Ro 42-1611 (Arteflene) é um antimalárico relacionado ao qinghaosu, derivado do yinghaosu isolado por cientistas chineses a partir da planta *Artemisia annua*, que foi usado no tratamento da malária por *P. falciparum* em adultos em dois trabalhos, um na República dos Camarões e outro na Nigéria e Burkina Faso, no continente africano, sempre em dose única, sendo evidenciada eficácia satisfatória quanto ao desaparecimento da sintomatologia, porém baixos índices de cura parasitológica. Não foi usado nas Américas, desconhecendo-se, portanto, sua ação entre os sul-americanos com malária por *P. falciparum*.

A ação antimalárica desta droga no homem está comprovada, porém não foi encontrada ainda a dose ideal, que seja capaz de tornar negativa a parasitemia assexuada e determinar bons índices de cura.

1.1 JUSTIFICATIVA

A resistência crescente do *P. falciparum* aos antimaláricos habitualmente empregados, torna urgente a avaliação de drogas que assegurem a possibilidade de se constituir em opção no tratamento desta doença.

Em todos os trabalhos consultados que usaram o Arteflene no tratamento da malária por *P. falciparum*, os pacientes foram tratados com dose única de aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, ficando patente sua ação esquizonticida sangüínea, porém observando-se baixos níveis de cura dos pacientes. Nenhum deles foi desenhado para se avaliar a dose adequada da droga. Nunca se usou o Arteflene nas Américas, portanto, não se conhece a ação desta droga nos indivíduos sul-americanos com malária por *P. falciparum*.

1.2 OBJETIVO GERAL

Avaliar a tolerância, a toxicidade e a eficácia de três diferentes doses do Ro 42-1611 no tratamento da malária por *P. falciparum*.

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar a sensibilidade do *P. falciparum* a três diferentes doses do Ro 42-1611 usadas no tratamento da malária;

b) Comparar a velocidade de negatificação da parasitemia assexuada do *P. falciparum* em pacientes submetidos a distintas doses do medicamento;

- c) Registrar possíveis efeitos colaterais condicionados ao uso de Ro 42-1611 em doses distintas no tratamento da malária por *P. falciparum*; e
- d) Avaliar a toxicidade da droga em pacientes submetidos a diferentes esquemas posológicos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA

Há vários séculos a malária vem constituindo uma das mais prevalentes enfermidades humanas, ocorrendo principalmente nas regiões intertropicais do globo.

Paludismo, impaludismo, febre palustre, febre intermitente, febre terçã benigna, febre terçã maligna, febre quartã, sezão, tremedeira, batedeira e maleita (Rey, 1992a) fazem parte da terminologia empregada para designá-la. Encontra-se mencionada nos primeiros documentos do Egito, da Índia e da China, sendo por isso considerada uma das mais antigas afecções que acometem o homem. Sua sintomatologia foi descrita por Hipócrates cerca de 400 anos antes da era cristã (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982a).

A malária é uma doença infecciosa aguda, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos naturalmente ao homem pela picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*.

Os agentes causadores da malária são parasitas pertencentes ao filo Protozoa, classe Sporozoea, ordem Eucoccidiida, família Plasmodiidae e gênero

Plasmodium. Há quatro espécies de plasmódios agentes da malária humana: *Plasmodium (Plasmodium) vivax*, *P. (Plasmodium) ovale*, *P. (Plasmodium) malariae* e *P. (Laverania) falciparum* (Garnham, 1988).

Seus vetores são mosquitos pertencentes ao filo *Artropoda*, classe *Insecta*, ordem *Diptera*, família *Culicidae* e gênero *Anopheles*, este compreendendo cerca de 400 espécies, das quais apenas um número reduzido apresenta importância na epidemiologia da malária (Rey, 1992b).

Anualmente 300 a 500 milhões de pessoas são infectadas por plasmódios em todo o mundo e os países da África tropical são responsáveis por cerca de 90% desse total, culminando com 1 a 2 milhões de mortes (WHO, 1995b), principalmente em gestantes e crianças entre 0 e 5 anos de idade.

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que 2 bilhões e 200 milhões de pessoas estão sob o risco de contrair a doença. A malária ocorre em cerca de 90 países e em 1995, na região das Américas, 248 milhões de pessoas viviam em localidades ecologicamente propícias à transmissão do paludismo, correspondendo a 32% dos habitantes da área (OPS, 1996).

O Brasil foi o país que apresentou o maior número absoluto de casos da doença no continente americano em 1995, perfazendo 44,09% do total. Em contrapartida, na sub-região das Guianas observou-se o maior risco de transmissão, com um IPA (Índice Parasitário Anual = número de casos positivos por 1.000 habitantes) de 228,17. O Brasil veio em seguida, com 29,76. Estas duas sub-regiões apresentaram os maiores índices de infecção por *P. falciparum* (IFA): 147,58 e 10,7, respectivamente (OPS, 1996).

No Brasil, há duas áreas bem distintas quanto à distribuição da malária: a Amazônia Legal, constituída por nove Estados (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), de onde se originam mais de 95% dos casos brasileiros notificados; e outra área, designada extra-Amazônia, na qual poucos casos são registrados, possuindo na atualidade pouca importância epidemiológica do ponto-de-vista quantitativo, e composta pelas Regiões Nordeste, Sudeste, Sul e parte do Centro-Oeste. O Pará é, desde 1993, o Estado que mais registra casos da doença (Marques & Cárdenas Gutierrez, 1994), atingindo um patamar aproximado de 150.000, em 1996.

As espécies agentes da malária humana no Brasil são: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. Seus principais vetores pertencem a dois subgêneros de *Anopheles*: *Nyssorhynchus* e *Kerteszia*. São eles: *A. (Nyssorhynchus) darlingi*, *A. (Nyssorhynchus) aquasalis*, *A. (Nyssorhynchus) albitarsis*, *A. (Kerteszia) cruzii* e *A. (Kerteszia) bellator*.

Estes dois últimos assumem importância epidemiológica no sudeste e no sul do território brasileiro. Seus criadouros são águas acumuladas nas folhas das bromélias, abundantes na vegetação litorânea desde o sul de São Paulo até o norte do Rio Grande do Sul (Deane, 1986).

Segundo Marques e Cárdenas Gutierrez (1994), a luta antimalárica no Brasil já não é recente. No início do século XX foram iniciados estudos sobre a malária com a finalidade de definir procedimentos capazes de proteger os habitantes das áreas onde havia transmissão. Oswaldo Cruz estabeleceu as bases da profilaxia da malária para a Região, com distribuição obrigatória da quinina, tratamento de todos os doentes e a construção de galpões telados nos acampamentos dos trabalhadores.

As medidas de profilaxia e controle do paludismo estabelecidas em 1923 pelo Departamento Nacional de Saúde Pública eram o diagnóstico parasitológico de casos suspeitos, a determinação do índice endêmico, o uso de medidas antilarvárias, a telagem das habitações, o tratamento dos doentes, a distribuição da quinina aos indivíduos sãos e a realização do inquérito epidemiológico relativo ao caso (Marques & Cárdenas Gutierrez, 1994).

Em 1939, foi criado o Serviço de Malária do Nordeste (SMN), que erradicou o *Anopheles gambiae* do território brasileiro. Em 1970 tendo sido constatado que nem todas as áreas respondiam do mesmo modo às medidas de ataque, a área endêmica de malária no país foi dividida em duas partes: área de erradicação a curto e área de erradicação a longo prazo. A área de erradicação a curto prazo abrangia a região extra-Amazônia e a de erradicação a longo prazo era composta pela Amazônia Legal (Marques & Cárdenas Gutierrez, 1994).

Em 1992, a atual estratégia de luta contra a malária foi definida pela Conferência Ministerial sobre Paludismo, realizada em Amsterdam, passando a ser objetivo desta luta impedir a mortalidade, reduzir a morbidade e as perdas sociais e econômicas, mediante a melhora e fortalecimento progressivos dos meios locais e nacionais no que tange ao diagnóstico e tratamento da endemia (OMS, 1993).

2.2 CICLO BIOLÓGICO DOS PLASMÓDIOS

Para que se possa entender a ação dos medicamentos antimaláricos e realizar adequadamente o tratamento desta doença, é fundamental conhecer o ciclo biológico do *Plasmodium*.

Os plasmódios humanos apresentam em seu ciclo evolutivo dois hospedeiros, um vertebrado (o homem) e um invertebrado (fêmea do mosquito anofelino), passando por duas fases de divisão, uma assexuada conhecida como esquizogonia e outra sexuada denominada esporogonia (Rey, 1992c). A fase assexuada ocorre em dois sítios distintos: inicialmente no fígado e, posteriormente, no sangue do hospedeiro vertebrado. A fase de divisão sexuada se passa no organismo do hospedeiro invertebrado.

O desenvolvimento de qualquer das espécies de plasmódio no homem inicia-se com a inoculação por fêmeas do *Anopheles* de formas denominadas esporozoítos na corrente sangüínea do hospedeiro vertebrado (Rey, 1992c), o que acontece durante o repasto sangüíneo, indispensável à maturação dos ovos do vetor.

Os esporozoítos são injetados diretamente nos capilares e levados pelo sangue, permanecendo aí cerca de 30 a 60 minutos. Depois alojam-se no fígado, onde parasitam os hepatócitos, aí se multiplicando, constituindo a esquizogonia tecidual ou hepática (Ferreira, 1997).

Nas infecções causadas por *P. vivax* ou *P. ovale* podem ocorrer formas hepáticas latentes, chamadas hipnozoítos (do grego *hypnos*, sono), que assim permanecem por tempo variável, sendo responsáveis pelas recaídas da doença (Rey, 1992c). Há observações feitas no Brasil de que a maioria das recaídas sobrevêm até 90 (noventa) dias a partir da infecção primária (Boulos, 1991).

Geralmente uma a duas semanas após o parasitismo dos hepatócitos, tais células se rompem e liberam na corrente sangüínea o *Plasmodium* sob a forma de merozoítos e estes penetram nas hemácias, passando a constituir os trofozoítos que se multiplicam pelo processo de esquizogonia sangüínea, resultando em

verdadeiros conglomerados de merozoítos nos eritrócitos, que são os esquizontes sangüíneos. As hemácias assim parasitadas terminam se rompendo pela pressão dos merozoítos (Ferreira, 1997). É precisamente, neste momento que o indivíduo infectado começa a apresentar a sintomatologia da doença.

Os merozoítos liberados invadirão outras hemácias e darão continuidade ao ciclo, até que algumas destas formas deixam de se multiplicar e sofrem alterações morfológicas e funcionais, passando a constituir os gametócitos (masculinos e femininos), formas sexuadas do parasita que não são patogênicas para o homem (Rey, 1992c).

Caso esses gametócitos sejam ingeridos pelo vetor por ocasião de um repasto sangüíneo, passarão na luz do intestino médio do mosquito por uma transformação em gametas que aí se fundem, dando origem a ovos que dotados de movimento passam a ser denominados oocinetos. Os oocinetos penetram entre as células da parede do estômago do inseto, encistando-se abaixo da membrana elástica que o reveste. O ovo encistado constitui o oocisto, em cujo interior haverá multiplicação de células originando, finalmente, os esporozoítos. Com o rompimento dos oocistos, os esporozoítos caem na hemolinfa e se vão alojar nas glândulas salivares do vetor, sendo passivamente inoculados, em meio à saliva, quando de um novo repasto sangüíneo, fechando o ciclo (Rey, 1992c).

2.3 CLASSIFICAÇÃO BIOLÓGICA DOS ANTIMALÁRICOS

Os parasitas da malária, em suas diversas fases evolutivas, apresentam distinta sensibilidade aos medicamentos antimaláricos. Tais drogas podem ser

classificadas de acordo com a fase do ciclo do parasita sobre o qual atuam: esporozoitocidas, esquizontocidas teciduais também chamados esquizontocidas hepáticos, hipnozoitocidas, esquizontocidas sangüíneos e gametocitocidas (FNS, 1996). Na prática, porém, os esporozoitocidas não são empregados.

Os esquizontocidas teciduais (hipnozoitocidas) agem ao nível dos esquizontes hepáticos, e eventualmente dos hipnozoítos, por isso são também denominados antimaláricos anti-recidivantes, já que evitam as recaídas na malária por *P.vivax* e *P.ovale*, permitindo a cura radical dessas infecções (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982b). Atualmente a única droga disponível em todo o mundo que apresenta tal ação é a primaquina (FNS, 1996).

Os esquizontocidas sangüíneos são medicamentos usados com o objetivo de eliminar as formas sangüíneas assexuadas do parasita. Assim sendo, agem eliminando a parasitemia e, conseqüentemente, a sintomatologia decorrente (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982b). As drogas atualmente em uso no Brasil são as 4-aminoquinoleínas (cloroquina e amodiaquina), os quinolinometanóis (quinina e mefloquina), derivados da artemisinina (artesanato oral, artesanato endovenoso e artemeter) e antibióticos (tetraciclina, doxiciclina e clindamicina). Algumas 8-aminoquinoleínas são ativas contra as formas sangüíneas assexuadas, porém somente em doses elevadas, quando podem exercer maior toxicidade sobre o organismo do homem.

Gametocitocidas são drogas que têm ação sobre estágios sexuais do parasita (gametócitos), que apesar de não determinarem sintomas no homem, são as formas infectantes para o vetor, portanto, responsáveis pela continuidade da cadeia de transmissão da doença (Rey, 1992a).

Todos os esquizonticidas sangüíneos anteriormente citados, e também a primaquina, têm ação nos gametócitos de *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*, porém a única droga capaz de eliminar os gametócitos de *P. falciparum* é a primaquina (FNS, 1996). Quando o tratamento da malária por *P. falciparum* é feito precocemente, mediante o emprego de esquizonticidas sangüíneos, é possível evitar que haja a formação de gametócitos, que surgem somente cerca de duas semanas após o início da parasitemia assexuada (Gwadz, 1988).

Os alvos de ação dos compostos antimaláricos nas diferentes fases do ciclo de desenvolvimento dos parasitas da malária, estão resumidos no esquema da Figura 1.

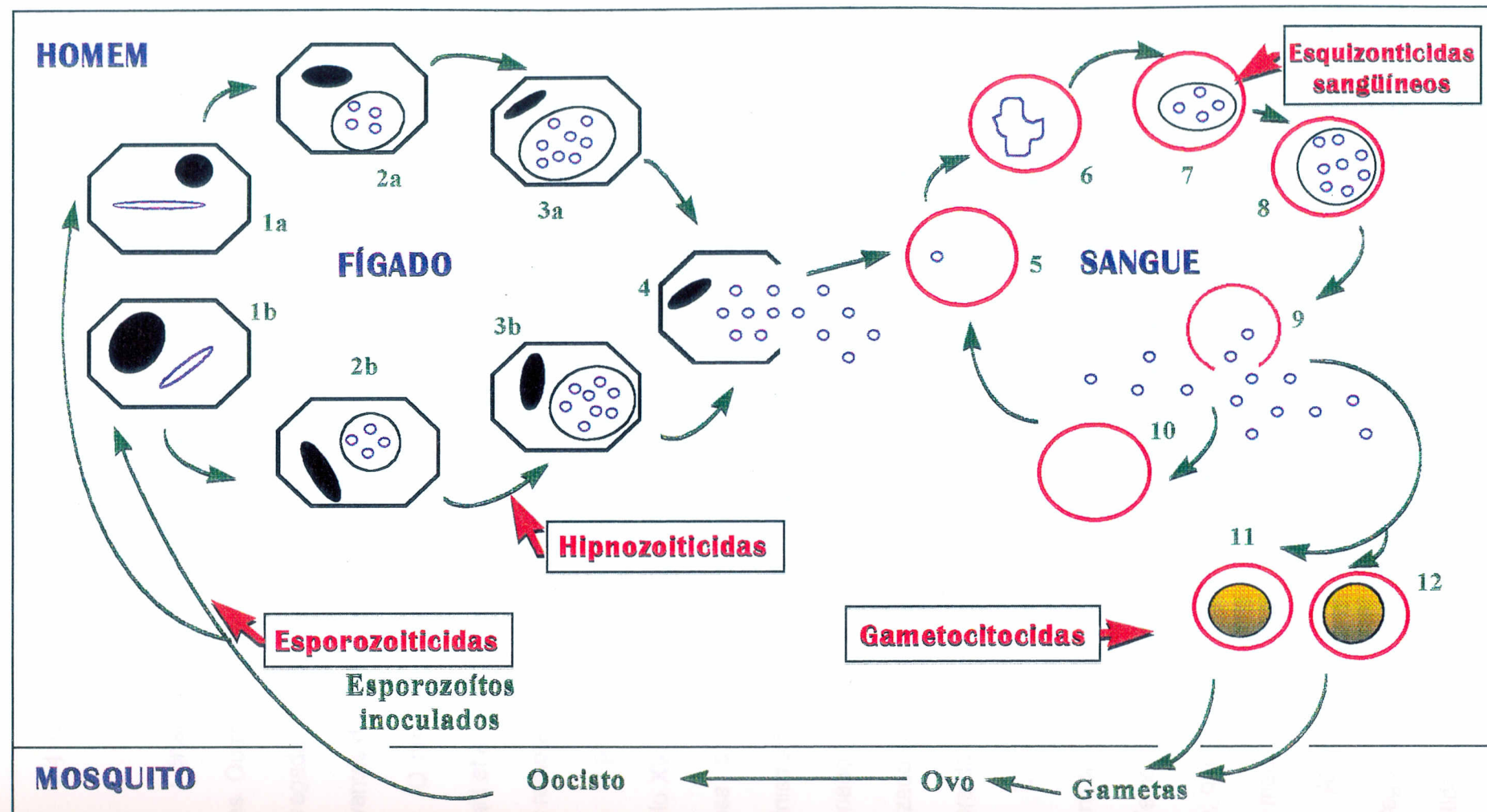


Figura 1 - Ciclo biológico dos plasmódios e local de ação das drogas antimaláricas. Ciclo exoeritrocítico, no fígado, e ciclo eritrocítico no sangue: **1a** - Penetração do esporozoítida na célula hepática; **2a + 3a** - Desenvolvimento do esquizonte na célula hepática; **4** - Ruptura da célula hepática com liberação de merozoítidas; **5** - Penetração do merozoítida na hemácia; **6** - Trofozoítida no interior da hemácia; **7 + 8** - Desenvolvimento do esquizonte na hemácia; **9** - Ruptura da hemácia com saída de merozoítidas, dos quais a maioria irá parasitar outras hemácias; **10** - Penetração de alguns merozoítidas nas hemácias; **11 + 12** - Desenvolvimento dos gametócitos masculinos e femininos; **1b** - Permanência de hipnozoítidas no fígado; **2b + 3b** - Crescimento e multiplicação de hipnozoítidas. (Fonte: adaptado de Rang *et al.*, 1995).

2.4 QUIMIOTERAPIA DA MALÁRIA

Certamente, desde o aparecimento do homem, ele busca a cura para os seus males. Outro fato que concorre para que a terapêutica antimalárica já venha sendo empregada há séculos é a elevada prevalência da doença no mundo e os índices relevantes de letalidade por esta causa.

O histórico do tratamento da malária foi muito bem sintetizado por Bruce-Chwatt *et al.* (1982a), sendo deles praticamente todo o texto a seguir referente a era mais remota até a década de 70.

O primeiro medicamento potente no combate ao paludismo foi descoberto no século XVII. Há relatos na História a respeito da cura da Condessa de Chinchón, esposa do vice-rei do Peru, cuja malária foi tratada em 1630, mediante administração de uma infusão preparada com cascas da “árvore da febre”. Alguns historiadores relataram que este fato não passa de ficção. Mesmo assim o nome latinizado e ortograficamente errôneo de *Cinchona*, que em 1749 Linneu atribuiu à “árvore da febre”, passou a integrar a nomenclatura científica.

É provável que a droga tenha sido levada para Roma por sacerdotes espanhóis, em 1632, porém não se sabe com exatidão o ano em que foi introduzida no Velho Mundo. Seu uso foi difundido devido ao interesse do cardeal Juan de Lugo, que a empregou para tratar sua própria febre e fomentou a distribuição do novo medicamento entre os missionários das terras longínquas.

Alguns fatos contribuíram para que fosse criada uma corrente hostil contra o emprego deste medicamento. O primeiro deles foi que com o uso de pequenas quantidades da droga alguns doentes morriam; e o segundo foi o emprego indiscriminado do medicamento para o tratamento de qualquer afecção febril,

mesmo tendo sido alertado por Francesco Torti, na Itália, que a casca da quina deveria ser restrita à terapêutica das febres intermitentes.

A popularidade deste antimalárico aumentou em toda a Europa, e além de suas fronteiras, devido à cura do herdeiro do trono francês, em 1682, momento a partir do qual foi introduzido na Índia por britânicos e holandeses.

Em contra partida, as reações contrárias ao seu emprego perduraram até 1765, quando James Lind demonstrou que para se obter excelentes resultados, a administração do medicamento deveria ser feita em doses adequadas. Em alguns países seu êxito continuou sendo posto em dúvida, até que Maillot, um médico francês que vivia na Argélia, começou a usá-lo em doses elevadas, obtendo bons resultados (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982a).

Gradualmente se reconheceu o valor terapêutico deste medicamento, que em 1677 já fazia parte da Farmacopéia de Londres, como *Cortex peruanus*.

Durante 200 anos se utilizou a casca bruta da quina na preparação de pós e infusões. O isolamento definitivo dos alcalóides básicos da quina - quinina e cinchonina - só foi obtido em 1820, por Pierre Pelletier e Joseph Caventou. Algumas fábricas passaram a produzir sais de quinina em diversas regiões do mundo, após o isolamento de outros alcalóides da quina (quinidina e cinchonidina).

A demanda pelo novo medicamento foi grande, principalmente durante a guerra civil dos Estados Unidos da América, na qual a produção de quinina foi insuficiente para atendê-la por completo.

No Peru, houve intensa exploração dos bosques de quina, as tentativas de estabelecimento de plantações da espécie fracassaram. Em 1854, os holandeses iniciaram o primeiro cultivo de quina em Java. Em 50 anos, essas plantações

holandesas em Java chegaram a produzir 97% da provisão mundial de quinina, constituindo um monopólio.

Neiva (1910) foi provavelmente, o primeiro a descrever resistência do *P. falciparum* a quinina, quando publicou um trabalho informando sobre a dificuldade em curar a malária causada por este agente.

Durante a I Guerra Mundial, os alemães, impossibilitados de adquirir quinina da Índia e de Java, os principais fornecedores, começaram a considerar a possibilidade de produzir outros compostos que possuissem ação contra o paludismo.

Dois acontecimentos foram fundamentais para o progresso nos conhecimentos acerca das infecções por plasmódios e vários métodos terapêuticos: o primeiro foi a observação de Ehrlich sobre o azul de metileno, que produzia certos efeitos benéficos nos doentes acometidos de malária; o segundo, foi o emprego da malarioterapia no tratamento da neurosífilis.

Segundo Bruce-Chwatt *et al.* (1982a), entre 1920 e 1930, Schuleman e colaboradores, em decorrência das observações de Ehrlich, concentraram sua atenção nos derivados da tiazina relacionados ao azul de metileno. Observaram que um dos compostos que possuía cadeia lateral básica de dialquilaminoalquilamina era ativo contra os parasitas do paludismo aviário. A combinação da cadeia básica com uma 6-metoxiquinoleína, que é o núcleo quinoleínico dos alcalóides da quina, levou à obtenção do primeiro composto antipalúdico sintético da série das 8-aminoquinoleínas, denominado plasmoguina (pamaquina).

Ao contrário do que ocorria com o paludismo aviário, a pamaquina apresentava toxicidade considerável e ação limitada sobre as formas assexuadas

do *P. falciparum*, e isso pôde ser comprovado poucos anos após a síntese dessa droga. Em virtude destes fatos, continuaram as pesquisas em busca de novos compostos.

Em 1932, Mauss e Mietzch, segundo relatos de Bruce-Chwatt *et al.* (1982a) sintetizaram uma série de compostos. Um deles chamado atebrina, demonstrou atividade considerável sobre formas assexuadas de *P. falciparum*, sendo particularmente efetivo como agente supressivo nas infecções. Esta droga passou a ser chamada mepacrina (quinacrina nos Estados Unidos da América), porém não se sabia ao certo o efeito tóxico decorrente de sua administração por períodos prolongados.

Sinton e Bird, na Índia, demonstraram que a mepacrina podia diminuir consideravelmente, o índice de recidivas da malária por *P. vivax*, sendo este um importante fato para os estudos posteriores a respeito das 8-aminoquinoleínas (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982a).

Em 1934, dois compostos da série das 4-aminoquinoleínas chamados santoquina e resoquina, foram sintetizados por Andersag, porém os mesmos não demonstraram superioridade quando comparados à mepacrina. Pouco antes da II Guerra Mundial, os alemães submeteram estes dois compostos a várias provas e concluíram que a santoquina apresentava menor toxicidade. Em 1941, os franceses obtiveram amostras dos compostos e confirmaram que ambos apresentavam intensa atividade antipalúdica.

A informação foi transmitida aos Estados Unidos da América, onde se havia iniciado em 1941, um amplo programa de investigações quimioterápicas. Esse programa dependia de uma estreita colaboração entre os serviços das forças armadas, as instituições científicas, os laboratórios universitários e as empresas

fabricantes de produtos farmacêuticos. Os estudos quimioterapêuticos incluíam as provas de seleção preliminares de mais de 17.000 compostos, contra vários tipos de paludismo aviário, avaliação das características toxicológicas e farmacológicas, e avaliação final nos casos de paludismo humano, em estudos que incluíam voluntários.

Durante o curso deste estudo coletivo e bem coordenado, encontraram-se vários derivados das 4-aminoquinoleínas superiores a qualquer outro medicamento. Dentre eles, a cloroquina (resoquina) e a amodiaquina foram submetidos a extensos estudos clínicos, em 1944, quando se demonstrou que a primeira era um composto antipalúdico notável, de ação terapêutica mais rápida, e menos tóxico que a mepacrina ou a santoquina. A amodiaquina tinha quase a mesma eficácia. Esses fármacos continuaram sendo os melhores compostos terapêuticos e supressivos durante mais de 25 anos.

No decorrer do programa de investigações também foi sintetizada e selecionada uma quantidade de compostos da série das 8-aminoquinoleínas. Encontraram-se três antipalúdicos promissores (pentaquina, isopentaquina e primaquina). Diferiam da pamaquina na estrutura da cadeia lateral e tinham o mesmo efeito, se não melhor, sobre as recidivas da malária causada pelo *P. vivax* no homem. Entre estes compostos, a primaquina era o que apresentava menor toxicidade.

Durante a II Guerra Mundial, entre 1943 e 1944, os norte-americanos tentaram aumentar a produção de casca da quina nas Américas Central e do Sul, através de sementes oriundas das Filipinas; no entanto, já havia medicamentos antipalúdicos sintéticos e era menos urgente a demanda da quinina.

As tentativas de Perkin de produzir quinina artificial estimularam os químicos alemães na busca de drogas antipalúdicas sintéticas. A síntese de medicamentos antipalúdicos é um dos pontos mais relevantes na História da quimioterapia antimalárica. A descoberta de plasmódios em aves possibilitou que as pesquisas se desenvolvessem através do uso de modelos animais para ensaios com drogas sintéticas.

A II Guerra Mundial isolou os países aliados das principais fontes de quinina na Indonésia, ocupada pelo exército japonês. Isto criou um grande problema militar para tais países, já que suas forças participavam de campanhas em algumas das zonas do mundo mais acometidas pelo paludismo.

Por conseguinte, nos Estados Unidos da América e na Europa deu-se grande prioridade às investigações sobre medicamentos antipalúdicos sintéticos. Com a finalidade de conservar as reservas de quina, a Comissão do Paludismo da Sociedade das Nações recomendou o uso generalizado de uma mistura de todos os alcalóides ativos da quina, conhecida como totaquina.

Os estudos intensivos sobre a absorção, distribuição e excreção da mepacrina demonstraram seu valor para o tratamento da malária aguda. Apesar disso, a importância deste fármaco como medicamento supressivo, quando administrado por períodos prolongados somente ficou conhecida entre 1943 e 1944, como resultado dos brilhantes estudos de campo realizados por Fairley *et al.* (1946a).

A conclusão de que se podia administrar a mepacrina por meses e até anos, sem que a droga determinasse efeitos colaterais graves, foi de importância fundamental. Desta forma, enormes quantidades desse medicamento foram

produzidas no Reino Unido e nos Estados Unidos da América, e a mepacrina foi introduzida para uso habitual em todos os locais de guerra onde havia malária.

Ao descobrir a mepacrina, os alemães não encerraram seus esforços na busca de melhores antimaláricos. Estes cientistas descobriram que as modificações na cadeia lateral básica localizada na posição 4 do núcleo quinoleínico daria origem a uma série de compostos com propriedades antipalúdicas.

Um programa intensivo de investigações sobre medicamentos sintéticos foi efetuado no Reino Unido durante a II Guerra Mundial. Os químicos britânicos começaram com a síntese de uma extensa série de derivados da pirimidina, dado ser conhecida a importância desses compostos no metabolismo celular. No decorrer destes estudos, Curd, Davey e Rose obtiveram, em 1945, um composto da série do clorguanil, que simplificaram produzindo uma biguanida. Mais tarde descobriu-se que esse composto era metabolizado e originava uma forma muito ativa do medicamento. Em consequência, revelou-se que o proguanil (clorguanida ou clorguanil) teria, no caso do paludismo aviário, maior atividade que a quinina, apresentando boa margem de segurança ao ser empregado em animais de laboratório.

Este novo fármaco foi submetido a exaustivas provas clínicas e se comprovou que era um excelente agente etioprofilático do paludismo por *P. falciparum* e um satisfatório agente supressivo das infecções por *P. vivax* (Fairley et al., 1946b)

Ao final da II Guerra Mundial, o proguanil foi empregado de forma mais ampla, momento no qual a maioria dos problemas militares relacionados com a incidência elevada de malária nas zonas tropicais já não era tão urgente, pois se contava com a mepacrina.

Não obstante, estabeleceu-se com firmeza o valor do novo fármaco como etioprofilático para a prevenção da malária em pessoas que trabalhavam em regiões tropicais. Como a ação da mepacrina era lenta quando administrada nos casos agudos de malária e parecia induzir resistência de algumas cepas de plasmódios ao medicamento, continuou-se a busca de melhores compostos.

A partir de estudos com as pirimidinas, houve a descoberta de uma biguanida, o proguanil, fato que estimulou outras investigações deste tipo de compostos nas décadas de 50 e 60. A pirimetamina obtida em 1951, foi o antipalúdico mais ativo entre os novos compostos, possuindo atividade similar, porém muito mais intensa que a do proguanil; persistia por período prolongado no organismo e apresentava uma margem de segurança notavelmente ampla entre as doses ativa e tóxica.

Segundo Bruce-Chwatt *et al.* (1982a) houve comprovação de que a resistência à pirimetamina se apresentava com relativa rapidez e que havia uma resistência cruzada entre a pirimetamina e o proguanil. Em épocas mais recentes, demonstrou-se que a trimetoprima, outro composto estritamente relacionado com a pirimetamina, apresentava diversos graus de atividade contra cepas de *P. falciparum* resistentes a algumas das drogas anteriores.

Durante os anos 50, mesmo havendo algumas desvantagens nos compostos obtidos, parecia estar quase completo o arsenal terapêutico contra a malária. Alguns investigadores acreditavam, mesmo, que se havia resolvido a maioria dos problemas relacionados à terapêutica antipalúdica.

O emprego em grande escala, geralmente com êxito, de uma combinação de cloroquina e primaquina entre as forças militares que regressavam para casa depois de terem estado expostas a essa enfermidade durante a guerra da Coréia, firmou a

convicção de que nenhum dos compostos usados isoladamente possuía todas as características de um antimalárico ideal.

patol Em meados dos anos 50, a cloroquina começava a ser menos efetiva contra o *P. falciparum*, o que foi observado no Brasil, especificamente no antigo Território Federal do Guaporé, atual Estado de Rondônia (Britto & Pinheiro, 1954). No momento em que tudo parecia estar progredindo bem, no sentido da erradicação da enfermidade, a observação de resistência do *P. falciparum* à cloroquina constituiu um acontecimento novo e ameaçador na história da quimioterapia do paludismo.

quim O conceito de erradicação do paludismo, que vinha sendo elaborado desde a década de 50, quando foram introduzidos os inseticidas de ação residual em muitos campos da saúde pública, recebeu o apoio da OMS e se converteu em um plano integrado, em 1956. Entretanto, nesse período, a crescente frequência de informações acerca da resistência dos plasmódios humanos ao proguanil e à pirimetamina, provocou certo desânimo.

patol Com base em estudos laboratoriais e observações anteriores, acreditava-se que os plasmódios humanos não desenvolveriam resistência às 4-aminoquinoleínas. Essa certeza se desfez quando Young e Moore (1961), nos Estados Unidos, comunicaram o fracasso do tratamento com a cloroquina na cura de uma infecção causada pelo *P. falciparum* procedente da Colômbia. No mesmo ano, Moore e Lanier (1961) publicaram importante trabalho relativo à farmacorresistência desta espécie de plasmódio. No Brasil, observações feitas por Silva (1961) e Silva *et al.* (1961) demonstraram que havia cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina.

Bruce-Chwatt *et al.* (1982a) relatam que na Venezuela também foram descritos casos de malária por *P. falciparum* que não respondiam às doses

habituais da cloroquina. Rapidamente a resistência a este fármaco foi relatada também na Tailândia, Malásia peninsular e outros países do sudeste asiático, em particular o Vietnã do Sul, onde o número de casos nas forças armadas dos Estados Unidos causou grande preocupação. A sintomatologia causada pelo *P. falciparum* desaparecia com o uso da quinina, porém nem sempre este medicamento determinava cura radical.

A OMS reconheceu a gravidade da situação que representava a possível difusão da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, o fármaco mais usado na quimioterapia do paludismo e arma poderosa para a erradicação da enfermidade. A partir daí, dedicou-se atenção particular à avaliação de todas as informações acerca da suposta resistência aos medicamentos e à definição de critérios para se reconhecer este fenômeno (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982a).

O surgimento de alguns parasitas da malária resistentes às 4-aminoquinoleínas e a outros compostos sintéticos disponíveis revelou a relativa pobreza do arsenal terapêutico e a escassa margem de segurança do tratamento da infecção causada por plasmódios resistentes aos melhores medicamentos disponíveis.

A OMS tomou medidas para incentivar investigações, neste campo em particular. Coordenou e financiou muitos estudos, em diversos países. Mas o esforço científico maior e integral foi posto em andamento em 1963 nos Estados Unidos da América, mediante o Programa norte-americano de Investigações sobre o Paludismo, estabelecido pelo Exército, justamente quando os americanos necessitaram com urgência proteger e tratar suas forças militares no sudeste da Ásia contra o perigo do paludismo por *P. falciparum* resistente às 4-aminoquinoleínas e a outros compostos (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982a).

Dois anos depois, este gigantesco programa havia progredido consideravelmente e estavam sendo feitos ensaios com vários compostos.

Segundo Bruce-Chwatt *et al.* (1982a) a disponibilidade de modelos experimentais constituídos por roedores e símios afetados pelo paludismo facilitou o trabalho de selecionar os novos compostos sintéticos. Outro fato que ampliou consideravelmente as pesquisas em laboratório foi a comprovação em 1965, de que as três espécies principais dos parasitas do paludismo humano podiam ser inoculadas em macacos da espécie *Aotus trivirgatus* da América do Sul, desenvolvendo parasitemias significativas e até produzindo a morte dos animais.

Neste momento, as sulfonas e sulfamidas reingressaram na história moderna da quimioterapia da malária. Antes da II Guerra Mundial, o emprego das sulfamidas revolucionou o tratamento das infecções bacterianas. Em várias publicações encontram-se as informações de que estes medicamentos apresentavam ação contra os parasitas da malária que afetavam animais de laboratório e também, em alguns casos, seres humanos. Porém esta descoberta teve um interesse limitado, pois várias sulfonas e sulfamidas apresentavam uma ação lenta e variável.

Apesar disso, os resultados das investigações acerca da forma em que atuavam as sulfamidas atraíram atenção para compostos análogos de certos metabólitos, como possíveis agentes quimioterápicos, e para a ação sinérgica de compostos que atuavam em distintos momentos do ciclo biológico dos agentes do paludismo.

Bruce-Chwatt *et al.* (1982a) relataram que tudo isso foi comprovado durante os estudos da ação bioquímica do proguanil e da pirimetamina nos anos 50. Após a descoberta da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, a ação sinérgica das sulfamidas ou sulfonas, administradas simultaneamente com a pirimetamina ou o

proguanil, despertou grande interesse e teve valor prático, como demonstraram os australianos no sudeste da Ásia.

A obtenção de sulfonamidas de ação prolongada aumentou o interesse por esses compostos. A sulfadoxina foi usada no sudeste asiático e no Brasil durante a década de 70, até o final dos anos 80, quando foi abandonada devido à quantidade de cepas farmacorresistentes e também devido ao relato de efeitos colaterais como reações de hipersensibilidade grave. Apesar disso, ainda continua sendo utilizada em associação com a pirimetamina no tratamento da malária por *P. falciparum* resistente às 4-aminoquinoleínas, em alguns países onde a resistência aos antifólicos é pequena ou inexistente, como nos do continente africano.

Walker e Lopez-Antuñano (1968) foram os precursores do uso da associação sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar) no Brasil. Muito precocemente, porém, começaram a surgir relatos de resistência a esta associação, tanto no Centro-Oeste (Almeida Neto *et al.*, 1972), como na Amazônia Ocidental (Alecrim, M. *et al.*, 1982; Alecrim, W. *et al.*, 1982) e na Amazônia Oriental (Souza, 1983a, 1983b).

Durante a I Conferência Nacional sobre Malária, na Tailândia, em 1980, foi relatado que a combinação sulfadoxina-pirimetamina curava 90% dos casos em 1970, enquanto que nove anos depois este percentual era inferior a 10%.

Bruce-Chwatt *et al.* (1982a) relatam que nas décadas de 60 e 70, Thompson dedicou muita atenção ao embonato de cicloguanil, um composto de ação de depósito que se pensava ser eficaz durante um longo período a partir de uma injeção única. Investigações demonstraram que a proteção adquirida com a utilização deste e de outros compostos durava um tempo menor que o esperado.

Antibióticos passaram a ser utilizados em macacos e em pacientes com malária infectados no sudeste da Ásia, com resultados aparentemente promissores.

Na realidade, os primeiros ensaios com antibióticos para combater o paludismo foram nas décadas de 50 e 60, quando estes fármacos revolucionaram o tratamento da sífilis, boubá, febre recorrente, peste e infecções por riquetsias. Segundo relatos de Bruce-Chwatt *et al.* (1982a), uma nova avaliação destes medicamentos demonstrou que as tetraciclinas tinham certo valor, mas somente quando administradas em associação com a quinina.

Nos anos 70 houve um incremento na resistência às 4-aminoquinoleínas (cloroquina e amodiaquina), assim como no desenvolvimento de parasitas resistentes à associação sulfadoxina-pirimetamina, fenômeno registrado na América do Sul e na Ásia (Almeida Netto *et al.*, 1972; Doberstyn *et al.*, 1979). Em decorrência da ineficácia destes medicamentos, passou-se a utilizar a associação de quinina com antibióticos ou com sulfadoxina-pirimetamina.

Realizou-se nos Estados Unidos da América um programa de seleção de fármacos coordenado pelo Instituto Walter Reed de Investigações do Exército, em que surgiram alguns dos novos medicamentos mais promissores para a prevenção e tratamento da malária. Foram submetidos a avaliação primária em ratos infectados por *P. berghei* mais de 250.000 compostos, sendo selecionados entre eles aproximadamente 170 mais ativos, a serem submetidos a provas posteriores em macacos infectados com plasmódios. Estudos farmacológicos e toxicológicos dos compostos selecionados e provas clínicas foram executados com aqueles que pareciam oferecer melhores possibilidades. Em 1974, dos 26 novos medicamentos ou suas combinações, 11 já haviam sido submetidos a todas as provas e vários deles revelaram uma grande atividade contra *P. falciparum* farmacorresistente.

O mais notável entre os novos fármacos foi um derivado de uma 4-hidroxi metilquinoleína (chamado WR 142490), que depois recebeu o nome de

mefloquina. As provas prolongadas com este composto, efetuadas em populações naturalmente infectadas, obtiveram bons resultados (Souza, 1983b; Ekue *et al.*, 1983; Harinasuta *et al.*, 1983).

No Brasil, a mefloquina foi inicialmente usada por Souza (1983a), que realizou um estudo de avaliação da tolerância e segurança da droga em voluntários. Em outra investigação comparou o uso desta droga com o da associação sulfadoxina-pirimetamina em pacientes com malária por *P. falciparum*, obtendo 100% e 73% de cura, respectivamente (Souza, 1983b). O mesmo autor avaliou ainda a mefloquina comparando-a à associação de quinina e sulfadoxina-pirimetamina, obtendo 100% e 92% de cura, respectivamente (Souza *et al.*, 1985).

No decorrer dos anos a mefloquina passou a ser largamente utilizada em muitos países e começaram a surgir relatos de resistência a esta droga. Nosten *et al.* (1991) realizaram uma investigação usando a mefloquina no re-tratamento de pacientes que apresentaram falha na terapêutica com a sulfadoxina-pirimetamina, observando recrudescência em 27%.

Atualmente a resistência à mefloquina é comum na Tailândia e outros países; e a diminuição da sensibilidade *in vitro* à mefloquina tem sido detectada na África (WHO, 1995a), assim como na região amazônica do Brasil (Couto *et al.*, 1995).

Outra droga sintetizada no curso daquele programa do Instituto Walter Reed foi a halofantrine, um fenantrenometanol, que por alguns anos ficou esquecido pelos pesquisadores brasileiros.

Nosten *et al.* (1993) relataram a morte de uma paciente que fez uso da halofantrine na dose de 72 mg/kg de peso corporal no re-tratamento da malária por *P. falciparum*, que recrudescera após o uso da mefloquina. Foram relatados três casos de prolongamento do intervalo Q-T no eletrocardiograma de pacientes

tratados com dose total de 24 mg/kg de peso corporal (Castot *et al.*, 1993; Monlun *et al.*, 1993), porém em dois deles ficou comprovada a existência da Síndrome Romano-Ward, ou seja, alargamento congênito do intervalo Q-T.

Matson *et al.* (1996) realizaram um trabalho avaliando pacientes com *P. falciparum* tratados com 24 mg/kg de halofantrine e concluíram que esta droga determinou um aumento do QTc no eletrocardiograma, porém que este alargamento não ultrapassou o limite máximo tolerável.

No Brasil, especificamente no Pará, Souza *et al.* (1991) usaram a halofantrine no tratamento de alguns pacientes com *P. falciparum*, quando obtiveram cura de 70%, percentual menor do que o encontrado por Simplício e Guimarães (1993) em um estudo onde a droga foi administrada isoladamente ou em associação ao artesunato endovenoso, no qual a cura foi de 100%. Uchôa *et al.* (1995b) não detectaram alargamento do intervalo Q-T nos eletrocardiogramas de indivíduos com malária por *P. falciparum* tratados com esse antimalárico.

Em Rondônia Tada *et al.* (1996) evidenciaram cardiotoxicidade da halofantrine, semelhante à causada pelo uso da quinina.

A sensibilidade do *P. falciparum* a quinina também está diminuindo em diversas regiões do mundo, inclusive no Brasil. Pukrittayakamee *et al.* (1994) no período de 1981 a 1992 ao estudarem o comportamento do *P. falciparum* frente a quinina na Tailândia evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre 1981/1988 e 1989/1992, pois no primeiro período cerca de 41% dos doentes permaneciam em coma por mais de 72 horas, enquanto que no segundo período este número elevou-se para 78%.

A associação de quinina a antibióticos como tetraciclina (Souza, 1992), clindamicina e doxiciclina determina índices de cura melhores quando comparados ao uso da quinina isoladamente.

No início da década de 90 foram introduzidos no Brasil os derivados da artemisinina, originários da planta medicinal chinesa qinghao (*Artemisia annua* L.), usada pelos chineses há mais de dois milênios. A atividade antimalárica desta planta foi redescoberta em 1971 e já em 1972 os chineses conseguiram isolar sete compostos sesquiterpênicos. Um destes compostos, a artemisinina (qinghaosu), mostrou ser o princípio ativo do qinghao, menos tóxico que a cloroquina (Hien & White, 1993).

Alguns pesquisadores têm usado a associação de atovaquone e proguanil no tratamento da malária por *P. falciparum*. O atovaquone é um antimalárico do grupo das hidroxinaftoquinonas, uma classe de medicamentos com conhecida atividade antimalárica desde os anos 40 (Looareesuwan *et al.*, 1996), além de ser usado no tratamento de infecções oportunistas (*P. carinii* e *T. gondii*) em pacientes HIV positivos, enquanto que o proguanil (paludrina, clorguanida e clorguanil), como já foi citado, é uma biguanida, introduzida na terapêutica antimalárica por volta de 1945. *In vitro*, a associação dessas duas drogas mostra sinergismo contra *P. falciparum*.

A história da quimioterapia da malária mostra o valor da colaboração estreita entre a investigação básica nas instituições acadêmicas, a investigação aplicada realizada pela indústria farmacêutica, e, pelos órgãos de saúde pública nacionais e internacionais, e por outro lado, a contribuição dos laboratórios de investigação das Forças Armadas dos Estados Unidos da América. Essa é uma colaboração essencial para o êxito na luta contra uma das enfermidades mais antigas, debilitantes e de maior prevalência em todo o mundo.

Os quatro elementos técnicos básicos da atual estratégia mundial contra o paludismo, definida em Amsterdam em 1992, são: a) garantir o diagnóstico precoce e o tratamento imediato; b) planejar e aplicar medidas preventivas seletivas e sustentáveis, incluída a luta anti-vetorial; c) detectar, precocemente, interromper e prevenir as epidemias; e d) fortalecer a capacidade local quanto às investigações básicas e aplicadas para permitir e promover a avaliação sistemática da situação da malária no país, em particular dos fatores ecológicos, sociais e econômicos determinantes da doença (OMS, 1993).

Esta estratégia se traduz, basicamente, na expansão da cobertura do diagnóstico e tratamento da malária, mediante reforço da capacitação da rede de serviços de saúde, assim como do sistema de referência para a atenção aos casos graves e resistentes ao tratamento usual.

Quanto à imunização, até o momento o que se tem são candidatas a vacinas contra a malária, algumas pretendendo agir nas formas pré-eritrocíticas do parasita, outras sobre as formas sangüíneas assexuadas, outras ainda sobre os gametócitos, impedindo a transmissão da infecção (OPS, 1994), mas nenhuma que tenha apresentado resultados adequados para uso em humanos.

Uma das grandes dificuldades na obtenção de uma vacina antimalárica que apresente boa eficácia é a diversidade de formas apresentadas pelos plasmódios no decorrer do seu ciclo biológico e, conseqüentemente, um grande repertório antigênico, o que requer que a vacina contemple todos os estágios de desenvolvimento do parasita no interior do hospedeiro vertebrado.

2.5 FARMACORRESISTÊNCIA DO *P. falciparum* AOS ANTIMALÁRICOS

Entre os países com malária endêmica por *P. falciparum*, apenas os da América Central e o Caribe não têm registrado resistência desta espécie de plasmódio à cloroquina. No continente africano, principalmente na África Oriental, praticamente todos os países endêmicos já apresentam altos índices de resistência, constituindo um grave problema no tratamento destes casos (OMS, 1994).

Quanto à associação sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar), a resistência está generalizada no sudeste da Ásia e na América do Sul, e é pouco comum em outras partes do mundo.

Avaliando-se a mefloquina, há níveis menores de resistência, se comparados aos da sulfadoxina-pirimetamina. Na Tailândia, porém, mais de 50% das infecções por *P. falciparum* em certas áreas, como o Camboja, já não respondem à mefloquina (Nosten *et al.*, 1991; Fontanet *et al.*, 1993).

No Brasil, Almeida Netto *et al.* (1972) realizaram um estudo no período de 1966 a 1972, no qual avaliaram a resposta de 104 casos de malária por *P. falciparum* empregando a associação de sulfamídicos-diaminopirimidinas (agem bloqueando a síntese dos ácidos fólico e folínico: trimetoprima e pirimetamina), notando uma diminuição da sensibilidade deste parasita a partir de 1971.

Reyes *et al.* (1985), em trabalho feito em 1983, estudaram a resposta do *P. falciparum* à cloroquina, à amodiaquina e à sulfadoxina-pirimetamina na Amazônia Ocidental, observando níveis de resistência comprovada (RI, RII e RIII) em cerca de 30%, sem diferenças estatísticas significantes entre as três drogas estudadas.

Passos *et al.* (1987), em 1983 e 1984, encontraram respostas do tipo sensível (S) ou resistência tipo I (RI) em 43%, 41,7% e 66,7%, respectivamente,

nos pacientes tratados com cloroquina, amodiaquina e sulfadoxina-pirimetamina, porém sem diferenças estatísticas entre os três grupos de estudo. Resistência tipo II (RII) ocorreu em 26,7% com a cloroquina, 30,6% com a amodiaquina e em 13,3% com a sulfadoxina-pirimetamina.

Em 1984, Silva *et al.* (1984) avaliaram a resposta dos plasmódios humanos na Amazônia Oriental, mostrando uma resistência de cerca de 25% à cloroquina (85% do tipo I, 10% do tipo II e 5% do tipo III) e de 16% à associação de sulfadoxina-pirimetamina. Os autores sugeriram que uma opção para os casos de resistência do *P. falciparum* às drogas referidas seria a quinina, isolado ou associado à sulfadoxina-pirimetamina.

A análise *in vitro* da resistência de cepas de *P. falciparum* provenientes da Região Amazônica Brasileira à cloroquina, quinina e mefloquina, quando comparada às respostas obtidas *in vivo* a quinina e associação de mefloquina com sulfadoxina-pirimetamina, não mostrou correlação entre os resultados obtidos (Di Santi *et al.*, 1988).

Souza (1992) publicou resultados de uma avaliação que fez entre 1987 e 1988 no tratamento de pacientes com malária por *P. falciparum* na Amazônia Oriental, concluindo que:

“1) Apesar da elevada resistência às 4-aminoquinoleínas (cloroquina e amodiaquina), estas drogas são ainda muito importantes para o controle da morbidade e prevenção da letalidade por esta causa;

2) A associação sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar) não deve ser usada isoladamente (não é melhor que as 4-aminoquinoleínas) ou associada a quinina, em decorrência do alto percentual de recrudescência;

3) A administração de quinina por três dias associado à tetraciclina por sete dias mostrou ser uma excelente combinação para o tratamento de casos resistentes às 4-aminoquinoleínas (cloroquina e amodiaquina) e à sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar).

4) A administração da quinina por 10 dias é um esquema pouco operacional, porém apresenta altos índices de cura, podendo ser usado como uma segunda alternativa para casos resistentes de malária.

5) Mefloquina é ainda 100% eficaz na cura, mas seu uso deve ser restrito.”

No Centro-Oeste do Brasil, no período de 1989 a 1991, Andrade *et al.* (1992) usaram cloroquina em dose habitual (25 mg/kg de peso corporal) e em dose dobrada (50 mg/kg de peso corporal) para tratar indivíduos com malária por *P. falciparum*. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias, quando os níveis de resistência foram de 74,1% e 48,4%, respectivamente, sendo que no grupo que tomou cloroquina 25 mg/kg de peso corporal houve 24,1% de resistência tipo III (RIII) e 13,8% de resistência tipo II (RII). Concluíram, assim, que a cloroquina em dose dobrada poderia ser recomendada para uso no Brasil.

A quinina continua sendo a droga de escolha nos casos leves ou moderados de malária por *P. falciparum*, principalmente quando usado em associação a antibióticos como a tetraciclina, mostrando boa eficácia (Karbwang *et al.*, 1994, Bunnag *et al.*, 1996; Duarte *et al.*, 1996; Vanijanonta *et al.*, 1996).

Vários trabalhos em todo o mundo avaliaram a ação da artemisinina e seus derivados, mostrando extrema rapidez dessas drogas em determinar a negatificação da parasitemia em pacientes com malária por *P. falciparum* (Hien *et al.*, 1992a, 1992b; White *et al.*, 1992; Salako, 1994a; Murphy *et al.*, 1996), inclusive em estudos

realizados no Brasil (Boulos *et al.*, 1993; Silva, E. *et al.*, 1993; Silva, R. *et al.*, 1993; Silva *et al.*, 1994; Villalobos *et al.*, 1994; Uchôa *et al.*, 1995a).

Com o decorrer do tempo, porém, níveis variáveis de resistência passaram a ser relatados em diferentes áreas. Atualmente os derivados da artemisinina são as drogas de primeira escolha para o tratamento de casos graves de malária por *P. falciparum*, quer quando administrados isoladamente, quer em associação com outros esquizotônicos sangüíneos (Gilles, 1995).

Outra droga que tem sido usada como antipalúdica em muitos países é a halofantrine. Essa droga determina diferentes taxas de cura nos estudos realizados, variando de 28,1% a 82% (Halofantrine, 1993; Ketrangsee *et al.*, 1992; Simplício & Guimarães, 1993).

Atovaquone e proguanil é uma associação que está sendo utilizada atualmente em algumas localidades em caráter experimental, no tratamento de casos de malária por *P. falciparum*, obtendo-se elevados índices de cura (Looareesuwan *et al.*, 1996; Radloff *et al.*, 1996a).

A tendência atual na quimioterapia antimalárica é usar multidrogaterapia, de modo a assegurar maior eficácia e diminuição dos níveis de resistência dos plasmódios (Gilles, 1995; White, 1996).

O desenvolvimento e crescimento da resistência torna urgente a busca de novos antimaláricos ou novos esquemas terapêuticos usando combinações de drogas já existentes.

2.6 RO 42-1611 (ARTEFLENE)

O Ro 42-1611 ou Arteflene (Figura 2) é um derivado semi-sintético do yingzhaosu, um peróxido sesquiterpênico de ação antimalárica, originário da planta chinesa *Artemisia uncinatus*, usada no tratamento da malária causada por *P. falciparum* (Weidekamm *et al.*, 1994), sendo a artemisinina (Figura 3) o protótipo dos antimaláricos endoperóxidos.

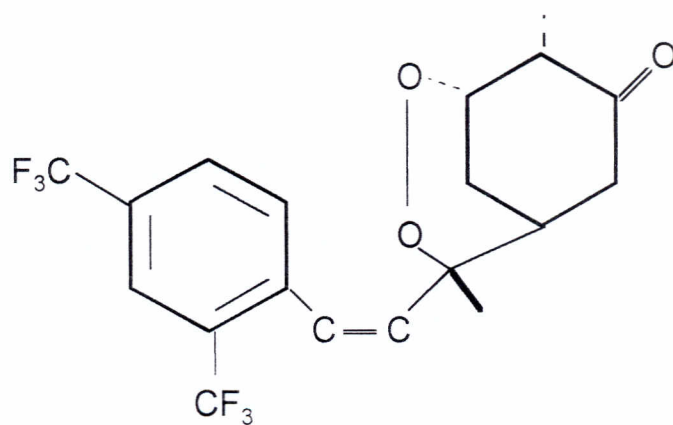


Figura 2 - Fórmula química do Arteflene (Ro 42-1611).

Fonte: adaptado de Meshnick *et al.*, 1996.

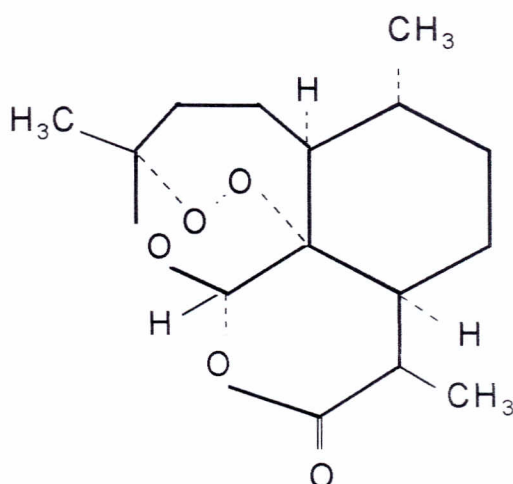


Figura 3 - Fórmula química da Artemisinina (qinghaosu).

Fonte: adaptado de Meshnick *et al.*, 1996.

O yingzhaosu foi isolado por cientistas chineses no mesmo período do qinghaosu (artemisinina). O yingzhaosu A é um esquizonticida sangüíneo tão ativo quanto o qinghaosu, porém mais estável, quimicamente, podendo ser produzido por síntese química (Hofheinz *et al.*, 1994).

Os antimaláricos endoperóxidos, como é o caso do Ro 42-1611, parecem reagir com proteínas específicas dos plasmódios (Asawamahasakda *et al.*, 1994). A atividade *in vivo* desta droga, em modelos animais, foi de 4 (quatro) a 5 (cinco) vezes maior após administração parenteral comparada à oral, a meia vida é relativamente curta (1,3 a 4,7 horas) e o pico de concentração plasmática ocorreu normalmente 15 (quinze) minutos após a administração da droga (Girometta *et al.*, 1994; Jaquet *et al.*, 1994).

Em modelos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* (*P. falciparum*), arteflene tem mostrado ausência de resistência cruzada significativa com diversos antimaláricos, incluindo qinghaosu e seus derivados. Além disso, arteflene apresenta efeito sinérgico com a cloroquina e a quinina e efeito aditivo com a mefloquina; já o qinghaosu mostra alguns níveis de antagonismo quando combinado com a cloroquina e efeito aditivo quando associado à mefloquina (Jaquet *et al.*, 1994).

A segurança, a tolerância e a farmacocinética do Ro 42-1611 foram avaliadas em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, em voluntários masculinos saudáveis. Efeitos adversos sérios não foram registrados, parâmetros laboratoriais (hematológicos, bioquímicas sanguíneas e urinálise), sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura axilar) e eletrocardiograma não revelaram alterações relevantes. Inibição do crescimento do *P. falciparum* foi altamente significativa no soro dos indivíduos que receberam dose maior ou igual a 300 mg da droga, no período de 30 minutos até oito horas após a administração do Ro 42-1611, que foi bem tolerado com doses acima de 3.600 mg em única tomada (Weidekamm *et al.*, 1994).

Salako *et al.* (1994b) realizaram ensaio clínico com a finalidade de investigar a segurança e a eficácia do Ro 42-1611 no tratamento de pacientes com malária por *P. falciparum* e observaram que 48 horas a partir do início da terapêutica específica houve uma diminuição de 50% ou mais na parasitemia em 89,5% dos pacientes e que 52,6% apresentaram o exame parasitológico negativo durante este mesmo período. Os efeitos colaterais registrados foram vertigem e prurido leves, concluindo-se assim que na dose de 25 mg/kg de peso corporal a droga foi efetiva e bem tolerada.

3 CAS Na República dos Camarões, Somo-Moyou *et al.* (1994) desenvolveram um estudo usando Ro 42-1611 em dose única no tratamento de pacientes com malária por *P. falciparum* e verificaram que com 48 horas a partir da administração desta droga 80% dos indivíduos apresentaram exame parasitológico negativo. Houve desaparecimento de todos os sinais e sintomas em 70% dos pacientes, 24 horas a partir da terapêutica, porém próximo ao sétimo dia de acompanhamento 20% apresentaram positividade ao exame parasitológico (resistência tipo I).

Radloff *et al.* (1996b), no Gabão, compararam o uso de Arteflene (25 mg/kg em dose única) com a mefloquina (15 mg/kg em única tomada) no tratamento de crianças com malária por *P. falciparum*, observando que em 40% dos pacientes que fizeram uso de Arteflene ocorreu resistência tipo II e III, diferente dos resultados obtidos com o uso da mefloquina, quando nenhum paciente apresentou estes tipos de respostas. Concluíram que o Arteflene nesta dose e administrado isoladamente não é um antimalárico efetivo contra malária por *P. falciparum* não complicada.

3 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESCRIÇÃO DA ÁREA

O estudo foi realizado em Marabá, município do sudeste paraense, localizado a aproximadamente 500 Km de Belém, com área estimada em 11. 273 Km², está sediado nas confluências dos rios Tocantins e Itacaiúnas, possuindo cinco núcleos habitacionais: Velha Marabá (Marabá Pioneira), Nova Marabá, Cidade Nova, São Félix e Morada Nova.

Marabá faz fronteira com 9 (nove) outros municípios, sendo dentre todos, o mais desenvolvido, no que se refere ao atendimento à saúde da população; é um dos dois únicos que possuem uma Unidade Mista da Fundação Nacional de Saúde, motivo pelo qual para ele convergem um grande número de doentes de extensas áreas ao redor. Em 1993 o IPA de Marabá foi de 46,5, registrando-se 5.075 casos de malária, e destes, 47,9% causados por *P. falciparum* (FNS, 1997), o que denota a gravidade do problema.

Durante os seis meses que antecederam a investigação, segundo relatório anual do Distrito Técnico-Administrativo de Marabá, não houve transmissão de malária por *P. falciparum* autóctone na zona urbana de Marabá, onde se localiza a Unidade Mista da Fundação Nacional de Saúde. Desta forma, todos os pacientes que procuraram atendimento na referida Unidade eram procedentes da área rural de Marabá e de municípios próximos, tanto do Pará como de outros Estados da Amazônia.

3.2 METODOLOGIA

O estudo caracterizou-se por ser aberto, prospectivo e randomizado, observando os seguintes critérios de seleção de pacientes voluntários: 1) sexo masculino; 2) idade ≥ 16 anos; 3) peso corporal até 80 kg; 4) febre $> 37,5^{\circ}\text{C}$ e/ou; 5) sintomas constitucionais de malária; 6) diagnóstico parasitológico (gota espessa) positivo para *P. falciparum*, com parasitemia assexuada ≥ 200 e ≤ 50.000 parasitas/ mm^3 de sangue; 7) funções vitais normais; 8) permanência prevista na zona urbana de Marabá por no mínimo 28 dias e 9) consentimento por escrito.

Foram excluídos os pacientes que: 1) tivessem feito uso de antimalárico(s) no último mês e/ou 2) apresentassem desnutrição concomitante ou infecção crônica.

Os pacientes que preencheram os critérios para a inclusão no estudo foram distribuídos, randomicamente, em três grupos distintos, conforme a dose do medicamento a receber:

1) GRUPO I - 30 ml de suspensão a 5%, de 12/12 horas, por 1 dia (dose total: 3.000 mg, equivalente a 50 mg/kg em pessoas com 60 kg);

2) GRUPO II - 30 ml de suspensão a 5%, de 12/12 horas, por 2 dias (dose total: 6.000 mg - equivalente a 100 mg/kg em pessoas com 60 kg);

3) GRUPO III - 30 ml de suspensão a 5%, de 12/12 horas, por 3 dias (dose total: 9.000 mg - equivalente a 150 mg/kg em pessoas com 60 kg).

O Ro 42-1611 foi fornecido por PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S/A (empresa brasileira filiada a Hoffmann-La Roche), na formulação de suspensão a 5%, em frascos que permaneceram em geladeira (4 a 8°C) até o momento da administração. Em todos os casos, o líquido utilizado para a

lavagem do recipiente para posterior ingestão da mistura por parte do paciente foi exclusivamente água filtrada.

Todos os pacientes foram tratados em regime hospitalar, recebendo alta a partir do 8º dia (D7) do início do tratamento. Antes da administração da droga foram avaliados, aferidos ou coletados: a) dados pessoais e biométricos (idade, peso corporal e altura); b) sinais e sintomas de malária; c) existência de uso de medicação concomitante; d) temperatura corporal e frequência respiratória; e) amostra de soro para avaliação de títulos de anticorpos; f) gota espessa de sangue corada pelo método de Walker (Antuñano, 1988) e QBC (Quantitative Butty Coat) (QBC, 1992); g) exames hematológicos (hematócrito, contagem de leucócitos e plaquetas); e h) exames bioquímicos (ALT, AST, bilirrubina total e indireta, fosfatase alcalina, uréia, glicose e lactato desidrogenase séricas).

Após a administração da primeira dose do medicamento os pacientes foram novamente avaliados, com realização de exames parasitológicos (gota espessa e QBC), aferição da temperatura corporal e frequência respiratória, avaliação da sintomatologia e de efeitos colaterais às 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72 e 168 horas, no 15º dia (D14), 22º dia (D21), 29º dia (D28) e eventualmente no 36º dia (D35).

Eletrocardiograma (ECG) e medida da pressão arterial foram realizados ainda na hora 6 e no 8º dia (D7 ou 168 horas) após o início do tratamento. A avaliação do ECG foi realizada por cardiologista.

Exames hematológicos e bioquímicos foram novamente realizados na hora 48 e no 8º dia (D7 ou 168 horas) a partir do início da terapêutica específica.

Plasma para análise da concentração da droga foi coletado em 2 (dois) momentos distintos, dependendo de uma lista randomizada, nos seguintes horários após o início do tratamento: 1 (uma) e 24 (vinte e quatro) horas; 1 (uma) e 9 (nove)

horas; 2 (duas) e 24 (vinte e quatro) horas; 6 (seis) e 12 (doze) horas; 2 (duas) e 9 (nove) horas.

Todos os procedimentos adotados podem ser vistos no Quadro 1.

Nos casos em que houve necessidade do uso de algum outro medicamento, esta informação foi anotada em local apropriado, com especificação da base medicamentosa, dosagem, intervalo entre as tomadas e formulação da(s) droga(s).

Nos casos em que não ocorreu a cura parasitológica, a droga de primeira escolha foi o Fansimef (mefloquina associada a sulfadoxina-pirimetamina), administrada ao paciente em dose única, por via oral, sob a forma de comprimidos (3 comprimidos); e, como segunda opção artesunato via oral (50 mg de 12/12 horas por 3 dias) associado à tetraciclina via oral (500 mg de 8/8 horas por 7 dias).

3.3 PARÂMETROS DE NORMALIDADE UTILIZADOS PARA COMPARAÇÃO

3.3.1 Exames hematológicos

3.3.1.1 Hematócrito

Metodologia: Microhematócrito

Valores de referência: 36 a 46%

3.3.1.2 Leucocitometria

Metodologia: Câmara de Neubauer

Valores de referência: 4.000 a 10.000/mm³

3.3.1.3 Plaquetometria

Metodologia: Câmara de Neubauer

Valores de referência: 150.000 a 450.000/mm³

3.3.2 Dosagens bioquímicas

3.3.2.1 Aspartato aminotransferase (AST)

Metodologia: Colorimétrica (Reitman e Frankel)

Valores de referência: 4 a 36 u/ml

3.3.2.2 Alanina aminotransferase (ALT)

Metodologia: Colorimétrica (Reitman e Frankel)

Valores de referência: 4 a 32 u/ml

3.3.2.3 Bilirrubina total

Metodologia: Colorimétrica (Sims-Horns)

Valores de referência: até 1,2 mg/dl

3.3.2.4 Bilirrubina indireta

Metodologia: Colorimétrica (Sims-Horns)

Valores de referência: até 0,8 mg/dl

3.3.2.5 Fosfatase alcalina

Metodologia: Colorimétrica (Roy modificado)

Valores de referência: 13 a 43 u/l

3.3.2.6 Uréia

Metodologia: Enzimática

Valores de referência: 15 a 40 mg/dl

3.3.2.7 Desidrogenase láctica (DHL)

Metodologia: Colorimétrica (CELM)

Valores de referência: 200 a 500 uk/100 ml

3.3.2.8 Glicemia

Metodologia: Enzimática

Valores de referência: 70 a 110 mg/dl

3.4 DEFINIÇÕES

3.4.1 Efeito colateral ou adverso

Qualquer sintoma ou sinal inexistente antes da administração da droga e que tenha surgido a partir do início da terapêutica com o RO 42-1611.

3.4.2 Cura clínica

Desaparecimento dos sinais e sintomas da malária.

3.4.3 Cura parasitológica

Desaparecimento da parasitemia a partir do início da terapêutica específica até pelo menos 29 dias (D28) de acompanhamento.

3.4.4 Sensibilidade (S)

Negativação da parasitemia assexuada dentro de 7 (sete) dias a partir da administração da primeira dose de Ro 42-1611, sem recrudescência por até no mínimo 29 dias (D28).

3.4.5 Resistência tipo I (RI)

Negativação da parasitemia assexuada, como na sensibilidade, porém seguida de reaparecimento das formas assexuadas no sangue periférico, sem o retorno do paciente à área de transmissão. Tem como sinonímia a denominação de recrudescência.

3.4.6 Resistência tipo II (RII)

Redução acentuada (maior que 75%) da parasitemia assexuada inicial, porém sem negativação durante os sete primeiros dias de tratamento.

3.4.7 Resistência tipo I (RI) / Reinfecção (REINF)

Dúvida entre resistência tipo I e reinfecção, em decorrência do retorno do paciente a áreas de transmissão de *P. falciparum*.

3.4.8 Febre

3.4.8.1 Leve

Temperatura axilar de 37,5 a 38,0° C.

3.4.8.2 Moderada

Temperatura axilar de 38,1 a 39,0° C.

3.4.8.3 Elevada

Temperatura axilar acima de 39,0° C.

3.4.9 Hora 0 (zero) ou pré-tratamento

Linha básica dos dados, variando de dez minutos a 24 horas antes de se administrar a droga.

3.4.10 D0 (zero), D1, D2, Dn

Dias de acompanhamento, sendo D0 (zero) considerado o dia de início da terapêutica específica.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

4.5.1 Dados biométricos

Avaliados através da análise de variância (Kruskal-Wallis H).

4.5.2 Exames hematológicos, bioquímicos e pressão arterial

Como os dados são pareados, a avaliação foi feita pela análise de variância (Friedman).

4.5.3 Parasitemia inicial

Avaliação foi feita através da análise de variância (Kruskal-Wallis H).

4.5.4 Significância estatística

As diferenças foram consideradas significantes quando o valor de p foi $< 0,05$.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto intitulado "Clinical study protocol: dose finding study of oral Ro 42-1611 in patients with mild falciparum malaria" foi examinado pelo Comitê de Ética Médica do Instituto Evandro Chagas no dia 7 de dezembro de 1993, que emitiu sobre ele o seguinte parecer: "O Comitê considera relevante o estudo em análise, uma vez que a atividade antimalárica da droga já fora comprovada em estudos prévios *in vitro* e *in vivo*, constituindo, portanto, promissor o seu uso na malária humana, especialmente nas formas graves da doença associada ao *P. falciparum*. Considera ainda, em princípio, não haver restrições éticas à investigação proposta, já que no seu planejamento são tomados os cuidados básicos com a saúde dos pacientes alvo do estudo."

4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 16 pacientes, sendo cinco no grupo I, seis no grupo II e cinco no grupo III, todos do sexo masculino.

4.1 DADOS PESSOAIS E BIOMÉTRICOS

A idade variou de 17 a 41 anos (média: 26,6 anos); o peso corporal, de 44 a 72 kg (média: 54,9); e a altura, de 155 a 169 cm (média: 162,3), apresentando-se os grupos homogêneos quanto a esses dados. Tais achados podem ser melhor observados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados pessoais e biométricos dos 16 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

CARACTERÍSTICAS NA HORA ZERO	GRUPOS			Valor de p *
	I (n = 5)	II (n = 6)	III (n = 5)	
IDADE (anos)				
amplitude	19 a 39	17 a 41	20 a 36	0,929392
variância	72,700	84,567	50,500	
média	28,2	25,8	26,0	
PESO (kg)				
amplitude	53,0 a 62,5	49,5 a 72,0	44,0 a 57,5	0,229683
variância	13,250	63,715	23,950	
média	56,5	57,1	50,7	
ALTURA (cm)				
amplitude	155 a 168	155 a 169	155 a 166	0,323929
variância	26,300	29,467	16,800	
média	163	163	159	

* Análise de variância (Kruskal-Wallis H)

Fonte: dados primários.

4.2 QUANTIDADE DE RO 42-1611 ADMINISTRADA

Como o peso corporal dos indivíduos variou de 53 a 62,5 kg no grupo I, de 49,5 a 72,0 kg no grupo II e de 44 a 57,5 kg no grupo III, houve variação na quantidade de Ro 42-1611 administrada: os pacientes incluídos no grupo I tomaram uma dose total de $52,30 \pm 4,30$ mg/kg de peso corporal, os do grupo II, $102,26 \pm$

18,96 mg/kg de peso corporal, e os do grupo III, $180,53 \pm 24,01$ mg/kg de peso corporal.

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

4.3.1 Sintomatologia inicial

A sintomatologia inicial dos pacientes está detalhada na Tabela 2 e no Gráfico 1. A febre foi o único sintoma presente em todos eles, com intensidade superior a 39° C (elevada) em 62,5%. Os outros dois constituintes da tríade sintomática, ou seja, cefaléia e calafrios foram referidos, respectivamente, por 31,25% e 6,25% dos pacientes.

Astenia esteve presente em 87,5%; colúria, em 81,25%; dor no corpo em 50% dos pacientes. Náuseas e vômitos foram sintomas menos referidos, com 12,5% e 6,25%, respectivamente.

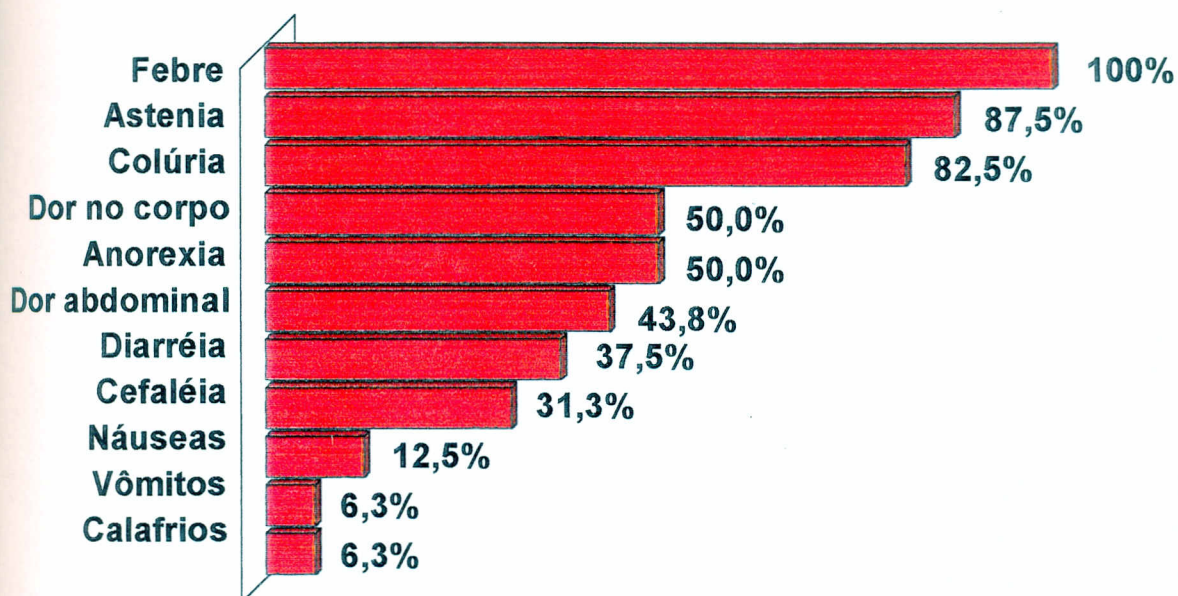
A avaliação inicial e seqüencial do quadro clínico dos pacientes foi feita por um único médico, desde o início do estudo, e eventualmente supervisionada pelo médico investigador principal do projeto.

Tabela 2 - Sintomatologia apresentada na hora zero pelos 16 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

SINTOMA OU SINAL	PRESENTE (%)			AUSENTE (%)
	LEVE	MODERADO	SEVERO	
Febre	18,75	18,75	62,50	00,00
Astenia	25,00	56,25	06,25	12,50
Colúria	25,00	37,50	18,75	18,75
Dor no corpo	25,00	12,50	12,50	50,00
Anorexia	12,50	37,50	00,00	50,00
Dor abdominal ..	06,25	31,25	06,25	56,25
Diarréia	06,25	18,75	12,50	62,50
Cefaléia	18,75	06,25	06,25	68,75
Náuseas	06,25	00,00	06,25	87,50
Vômitos	00,00	06,25	00,00	93,75
Calafrios	00,00	06,25	00,00	93,75

Fonte: dados primários.

Gráfico 1 - Frequência (%) dos sintomas e sinais referidos na hora zero pelos 16 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.



Fonte: dados primários.

4.3.2 Desaparecimento da febre

O desaparecimento da febre ocorreu no mínimo com nove horas e no máximo com 48 horas a partir do início da terapêutica com o Ro 42-1611, porém em um paciente do grupo I não houve o registro desta variável a partir das 72 horas, e um indivíduo alocado no grupo II, apesar de referir febre antes do diagnóstico da doença, esteve desde a hora zero com a temperatura axilar em níveis normais. O percentual cumulativo do desaparecimento da febre nos pacientes incluídos no estudo podem ser vistos na Tabela 3.

Tabela 3 - Desaparecimento cumulativo da febre em 16 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

NÚMERO DE PACIENTES (%) POR HORAS DE ACOMPANHAMENTO										
GRUPOS	H0	H3	H6	H9	H12	H24	H36	H48	H72	NR
I	-	-	-	-	-	1 (20%)	2 (40%)	4 (80%)	4 (80%)	1 (20%)
II	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	2 (33%)	2 (33%)	2 (33%)	6 (100%)	6 (100%)	-
III	-	-	-	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)	5 (100%)	-
TOTAL	1 (6,25%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)	3 (18,75%)	3 (18,75%)	4 (25,0%)	7 (43,75%)	15 (93,75%)	15 (93,75%)	16 (100%)

H = hora

NR = não registrado

Fonte: dados primários.

4.3.3 Frequência respiratória

A frequência respiratória na hora zero variou de 16 a 34 inspirações por minuto (ipm). A média no grupo I foi de 23; no grupo II, de 21 e no grupo III, de 22 ipm. As alterações encontradas decorreram, provavelmente, da presença ou ausência da febre e de outros sintomas constituintes do quadro clínico.

4.3.4 Pressão arterial

Não foram evidenciadas alterações significativas nos valores obtidos a partir das aferições da pressão arterial nas horas zero, seis e 168 a partir da administração da primeira dose da droga (pressão arterial sistólica: Friedman = 0,1000 e $p = 0,9512$; pressão arterial diastólica: Friedman = 1,233 e $p = 0,5398$). As médias da pressão arterial aferida nas horas pré-determinadas podem ser vistas na Tabela 4.

Tabela 4 - Média da pressão arterial sistólica e diastólica em D0, D2 e D7 de 15 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

GRUPOS	n	MÉDIAS DA PRESSÃO ARTERIAL /mm Hg					
		SISTÓLICA			DIASTÓLICA		
		D0	D2	D7	D0	D2	D7
I	4	112,50	112,50	117,50	75,00	65,00	77,50
II	6	120,00	118,33	113,33	66,67	75,83	68,33
III	5	114,00	118,00	122,00	72,00	76,00	76,00
TOTAL	15	116,00	116,67	117,33	70,67	73,00	73,33

Fonte: dados primários.

4.3.5 Avaliação eletrocardiográfica

Os eletrocardiogramas realizados na hora zero de seis pacientes foram normais, enquanto que nos de dez outros apresentaram alterações. Os eletrocardiogramas considerados anormais na hora zero tiveram como laudo: taquicardia sinusal (4/16), bloqueio de ramo direito (2/16), distúrbio de condução do ramo direito (2/16), repolarização ventricular com alterações difusas discretas à custa de achatamento da onda T (1/16), onda T em parede infero-lateral - isquemia? (1/16), infra-desnível de S-T de V₄ a V₆ (1/16) e eixo elétrico desviado para a direita (1/16). Tais alterações diminuíram, ou mesmo desapareceram, no decorrer do acompanhamento, pois na hora 168 dez pacientes apresentaram

eletrocardiogramas normais. A Tabela 5 contém dados comparativos entre os ECGs normais e anormais nas horas zero, seis e 168.

Tabela 5 - Dados comparativos entre os ECGs nas horas zero, seis e 168 dos pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-161 em Marabá-Pará, 1994-1995.

GRUPO	ECGs					
	H0		H6		H168 *	
	NORMAIS	ANORMAIS	NORMAIS	ANORMAIS	NORMAIS	ANORMAIS
I	04	01	04	01	04	00
II	02	04	01	05	03	03
III	00	05	01	04	03	02
TOTAL	06	10	06	10	10	05

* Não foi realizado o ECG em um paciente do grupo I

Qui-quadrado (Teste de Homogeneidade) entre:

grupos I e II: $p = 0,9209$;

grupos II e III: $p = 0,5374$;

grupos I e III: $p = 0,7741$.

Fonte: dados primários.

4.4 AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA

4.4.1 Parasitemia inicial

Quanto à parasitemia assexuada inicial (hora zero), avaliada pelo método da gota espessa, houve variação de 200 a 40.000 parasitas/mm³ de sangue (média geométrica: 6.745).

A média geométrica da parasitemia assexuada inicial no grupo I foi de 4.955, no grupo II de 8.660,25 e no grupo III de 6.786,92. Os grupos foram homogêneos quanto ao número de parasitas detectados, como pode ser observado na Tabela 6. Quatro pacientes (25%) apresentaram formas sexuadas (gametócitos) antes de instituída a terapêutica específica. No Gráfico 2 pode-se acompanhar as médias da parasitemia assexuada nos pacientes incluídos no estudo.

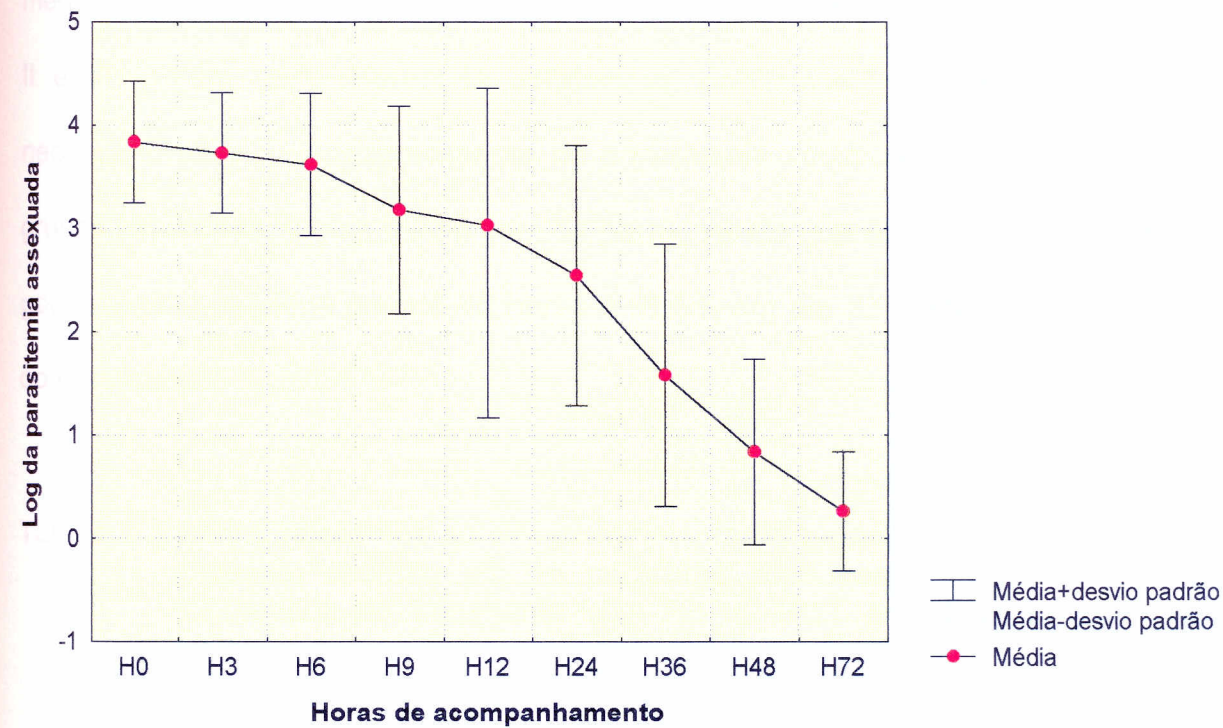
Tabela 6 - Dados referentes à parasitemia assexuada inicial (hora zero) dos pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

PARASITEMIA NA HORA ZERO	GRUPOS		
	I	II	III
	(n = 5)	(n = 6)	(n = 5)
amplitude.....	200 a 40.000	2.500 a 30.000	4.000 a 12.000
média geométrica.....	4.959,34	8.660,25	6.786,92
variância geométrica.....	9,854	1,452	1,098
desvio padrão geométrico.	9,927	2,526	1,591

Análise de variância (Kruskal-Wallis H) p = 0,82166

Fonte: dados primários.

Gráfico 2 - Média geométrica da parasitemia assexuada durante o acompanhamento dos pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.



Fonte: dados primários.

4.4.2 Negativação da parasitemia assexuada

A negativação da parasitemia assexuada acompanhada pelo método da gota espessa foi evidenciada em 14 (87,5%) dos pacientes desta amostra, ocorrendo em média com 68, 52 e 48 horas respectivamente nos indivíduos incluídos nos grupos I, II e III, porém sem diferenças estatísticas significantes (Tabela 7). O tempo necessário para o desaparecimento da parasitemia assexuada, independente dos grupos estudados, foi em média com 54 horas, sendo que 50% deles apresentaram gota espessa negativa em até 48 horas e 92,9% em até 72 horas a partir do início do tratamento.

Tabela 7 - Dados referentes ao desaparecimento da parasitemia assexuada (gota espessa) ocorrido em 14 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

GRUPOS	n	AMPLITUDE (em horas)	MÉDIA (em horas)	VARIÂNCIA	DESVIO PADRÃO
I	3	36 a 96	68	912,00	30,20
II	6	12 a 72	52	614,40	24,79
III	5	12 a 72	48	648,00	25,46
TOTAL ...	14	12 a 96	54	636,93	25,24

Análise de variância (Kruskal Wallis H): $p = 0,597046$

Fonte: dados primários.

Quanto ao acompanhamento realizado pelo método do QBC em comparação com o da gota espessa (Tabela 8), notou-se certa discordância entre os resultados, pois enquanto na hora 36 havia 11 pacientes com gota espessa positiva, 14 apresentaram-se positivos ao QBC. Já na hora 72, três pacientes apresentaram gota espessa positiva e cinco eram positivos no QBC, porém estas diferenças não foram estatisticamente significantes.

Tabela 8 - Comparação entre gota espessa e QBC durante o acompanhamento dos pacientes com *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

EXAME	NÚMERO DE EXAMES POSITIVOS POR HORAS DE ACOMPANHAMENTO								
	H3	H6	H9	H12 *	H24	H36	H48 **	H72	H168
LÂMINA ..	16	16	16	13	14	11	08	03	05
QBC	16	16	16	15	14	14	09	05	05

* Material da gota espessa inutilizado em uma amostra

** Material do QBC inutilizado em uma amostra

Teste G (independência): $p = 0,9994$

Fonte: dados primários.

4.5 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

Nos casos em que se detectou aumento ou diminuição dos valores obtidos nos exames hematológicos não ocorreram diferenças estatisticamente significativas quanto ao número de pacientes incluídos nos diferentes grupos terapêuticos.

No pré-tratamento 35,7% dos indivíduos cursaram com níveis de hematócrito diminuídos, enquanto leucopenia ocorreu em 64,3% e trombocitopenia em 100% deles (Tabela 9).

Tabela 9 - Normalidade, aumento e/ou diminuição de valores obtidos em D0 a partir de exames hematológicos em pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

PARÂMETROS	n	VALORES EM D0 (%)		
		NORMAL	AUMENTADO	DIMINUÍDO
Hematócrito	14	64,3	00,0	35,7
Leucócitos	14	35,7	00,0	64,3
Plaquetas	14	00,0	00,0	100,0

Fonte: dados primários

A Tabela 10 mostra as médias dos hematócritos, da leucocitometria e da plaquetometria em 14 pacientes tratados com Ro 42-1611, discriminando se houve ou não diferenças estatisticamente significantes entre os valores encontrados em D0 (zero), D2 e D7.

Tabela 10 - Médias e significância estatística dos valores obtidos em D0 (zero), D2 e D7 nos exames hematológicos de 14 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

PARÂMETROS	n	MÉDIAS			DIFERENÇA ESTATÍSTICA *		
		D0	D2	D7	D0/D2	D0/D7	D2/D7
Hematócrito (%)	14	36,43	33,71	33,50	S	S	NS
Leucócitos/mm ³	14	4.632	4.286	5.257	NS	NS	S
Plaquetas/mm ³	14	70.102	95.773	183.887	NS	S	S

S = diferença significativa

NS = diferença não significativa

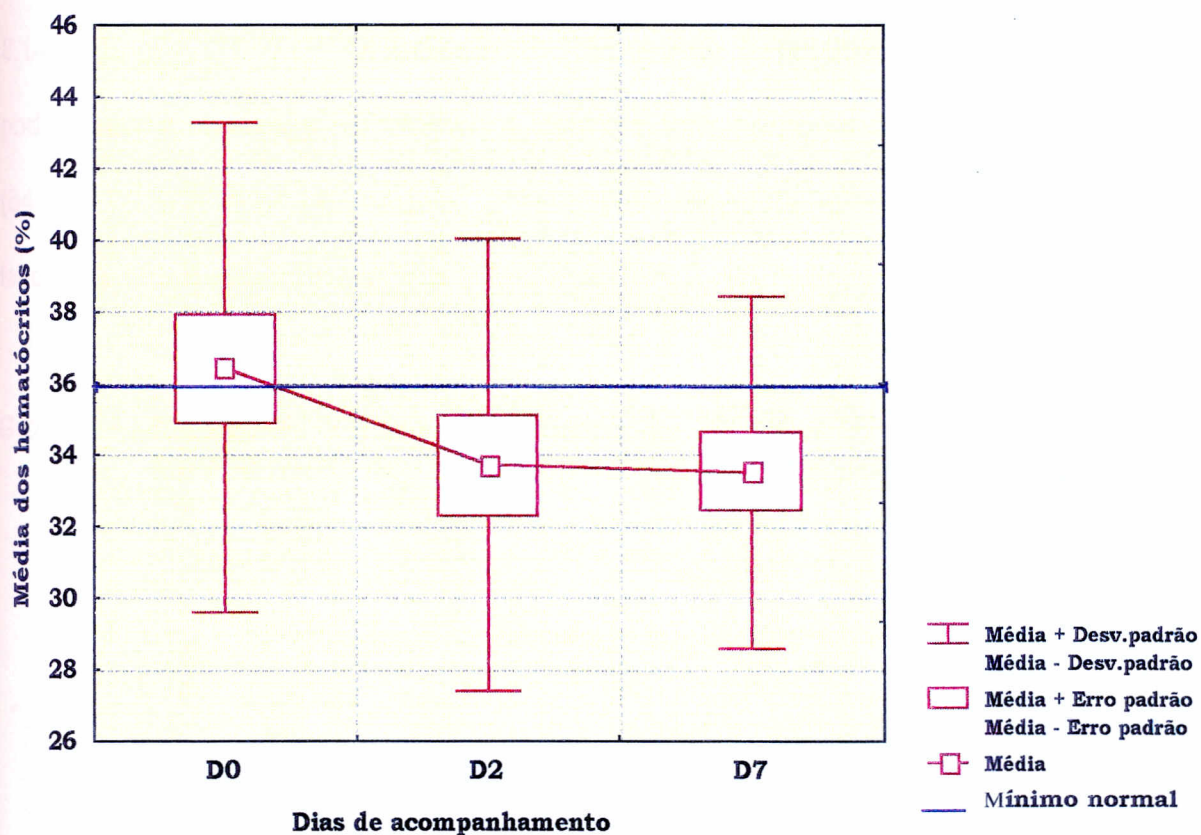
* Análise de variância (Friedman)

Fonte: dados primários.

4.5.1 Hematócrito

Houve uma diminuição nos valores dos hematócritos entre D0 e D2, assim como entre D0 e D7 (Friedman = 10,75; $p = 0,0046$). As médias dos hematócritos de 14 pacientes selecionados para o estudo estão descritas no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Médias dos hematócritos em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

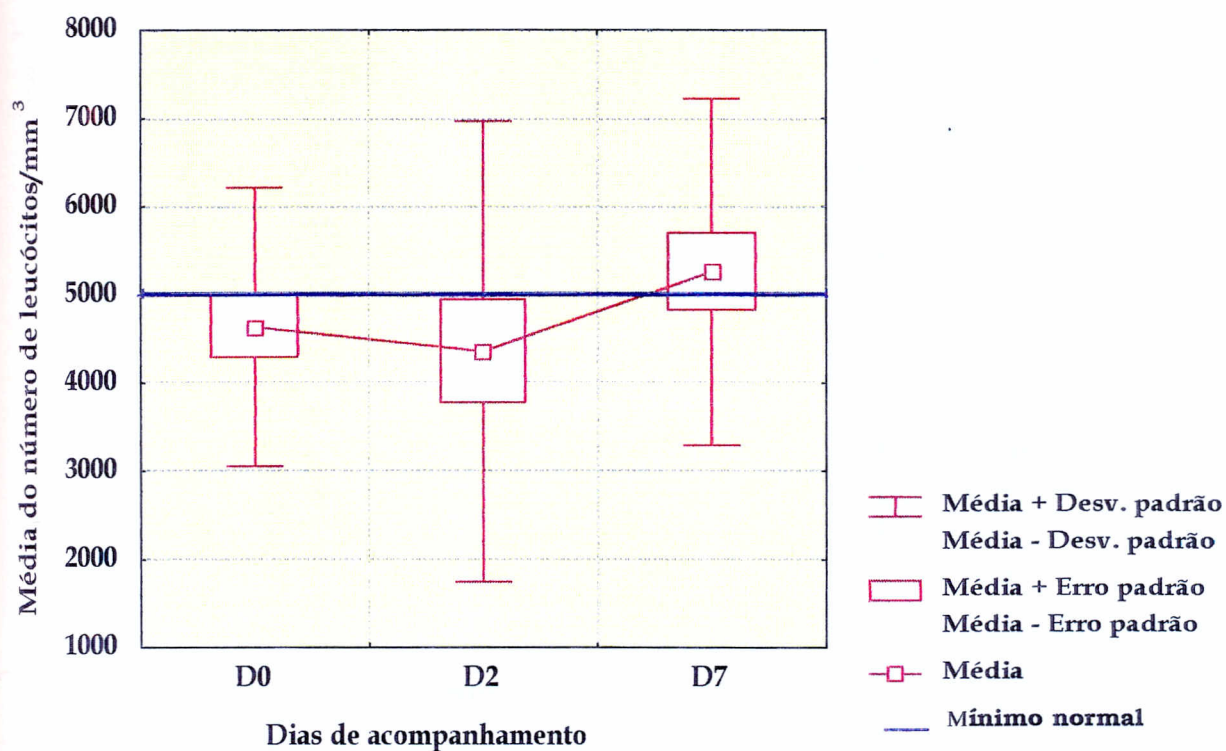


Fonte: dados primários.

4.5.2 Leucócitos

Ocorreu um aumento no número de leucócitos entre D2 e D7 (Friedman = 8,143001; $p = 0,0171$). As médias do número de leucócitos por mm^3 de sangue podem ser observadas no Gráfico 4. No pré-tratamento, a maioria dos pacientes (64,3%) cursou com leucopenia, porém 50% deles já apresentaram número de leucócitos em níveis normais em D7.

Gráfico 4 - Médias do número de leucócitos em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

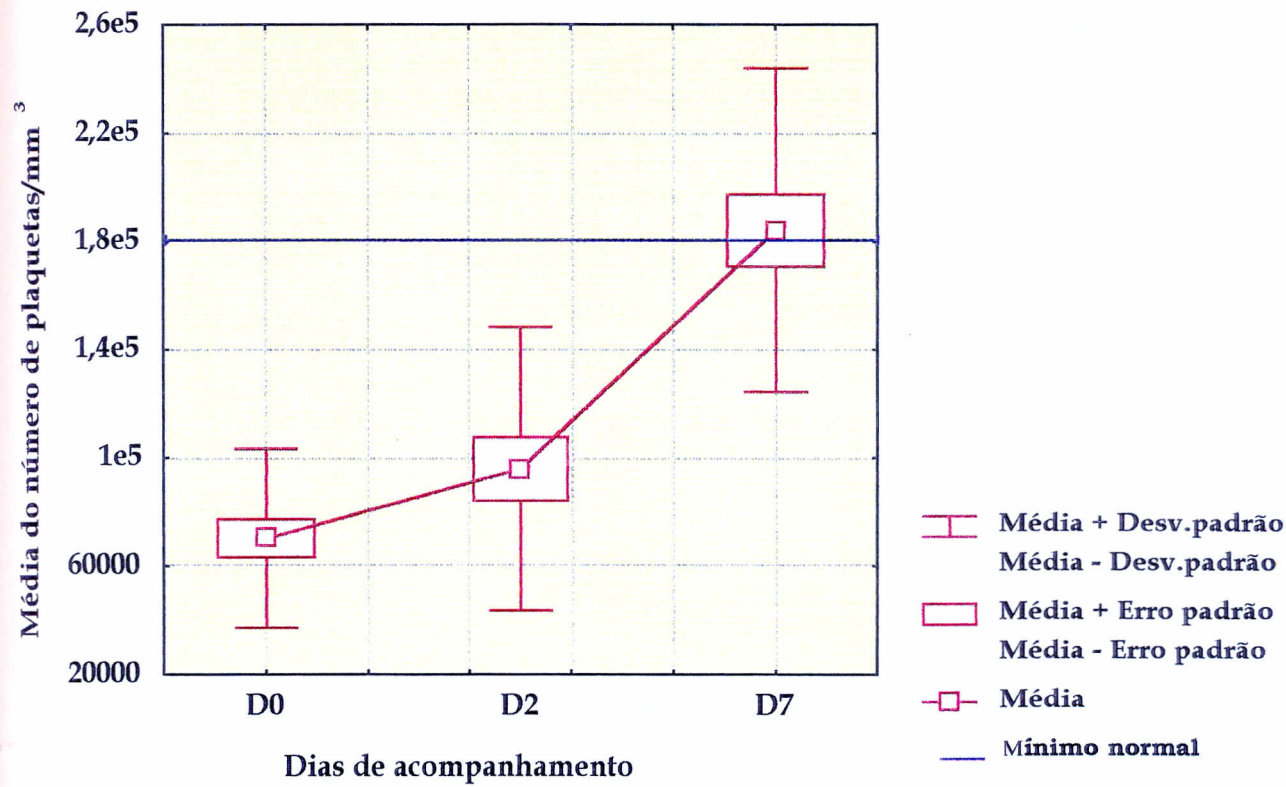


Fonte: dados primários.

4.5.3 Plaquetas

A contagem de plaquetas evidenciou um aumento altamente significativo entre D0 e D7, assim como entre D2 e D7 (Friedman = 21,571; $p < 0,0001$). Em D7, 42,9% dos pacientes já apresentaram plaquetas em número de normais. As médias do número de plaquetas estão demonstradas no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Médias do número de plaquetas em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.



Fonte: dados primários.

4.6 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

Na Tabela 11 observa-se que cerca de 30% dos pacientes da amostra apresentava níveis de aminotransferases aumentados no pré-tratamento. Quanto à bilirrubina total e indireta, à fosfatase alcalina, à uréia, à desidrogenase láctica e à glicose sangüínea, o percentual de valores aumentados em D0 (zero) foi respectivamente de 75%, 58,3%, 25%, 16,7% , 8,3% e 23,1%. Não houve nenhum caso de hipoglicemia entre os indivíduos avaliados.

Tabela 11 - Normalidade, aumento e/ou diminuição de valores obtidos em D0 a partir de dosagens bioquímicas em pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

PARÂMETROS	n	VALORES EM D0 (%)		
		NORMAL	AUMENTADO	DIMINUÍDO
AST	14	71,4	28,6	00,0
ALT	14	64,3	35,7	00,0
Bilirrubina total	12	25,0	75,0	—
Bilirrubina indireta	12	41,7	58,3	—
Fostatase alcalina	12	75,0	25,0	00,0
Uréia	12	83,3	16,7	00,0
DHL	14	66,7	8,3	25,0
Glicemia	13	76,9	23,1	00,0

Fonte: dados primários

Houve diminuição nos níveis de bilirrubina indireta entre D0 (zero) e D2, assim como entre D0 e D7 ($p=0,0011$). Ao passo que bilirrubina total, fosfatase

alcalina e uréia tiveram diminuição dos níveis apenas entre D0 (zero) e D7 conforme mostra a Tabela 12.

Tabela 12 - Médias e diferença estatística dos valores obtidos em D0 (zero), D2 e D7 nas dosagens bioquímicas de 14 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

PARÂMETROS	n	MÉDIAS			DIFERENÇA ESTATÍSTICA *		
		D0	D2	D7	D0/D2	D0/D7	D2/D7
AST (u/ml)	14	36,86	37,93	41,43	NS	NS	NS
ALT (u/ml)	14	41,21	36,79	44,79	NS	NS	NS
BT (mg/dl)	12	1,90	1,46	1,12	NS	S	NS
BI (mg/dl)	12	1,13	0,63	0,54	S	S	NS
FA (u/l)	12	33,3	28,2	24,4	NS	S	NS
Uréia (mg/dl)	12	34,54	31,19	25,98	NS	S	NS
DHL (uk/100 ml)	12	337,58	300,58	243,58	NS	NS	NS
Glicemia (mg/dl)	13	96,69	103,00	88,46	NS	NS	NS

S = diferença significativa

NS = diferença não significativa

* Análise de variância (Friedman)

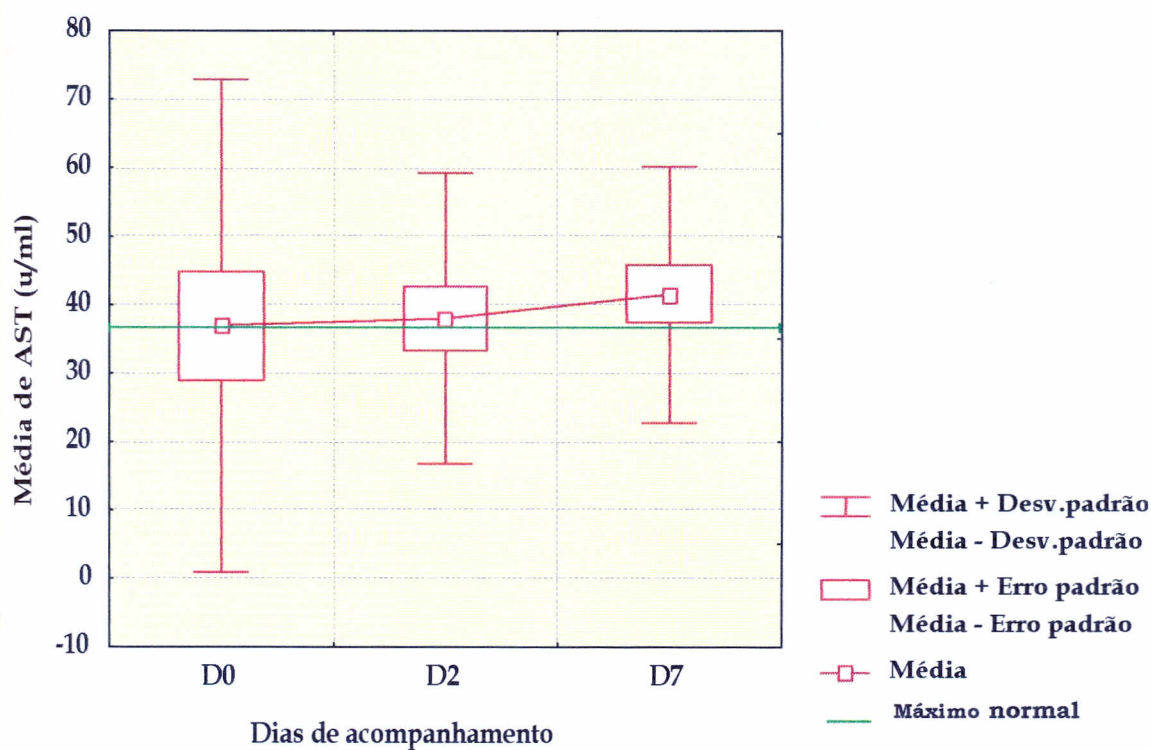
Fonte: dados primários.

4.6.1 Aminotransferases

Quanto às aminotransferases, a avaliação estatística revelou que não houve diferenças significativas entre os dias de acompanhamento (AST: Friedman = 0,143 e $p = 0,9310$; ALT: Friedman = 1,000 e $p = 0,6065$). As médias de AST,

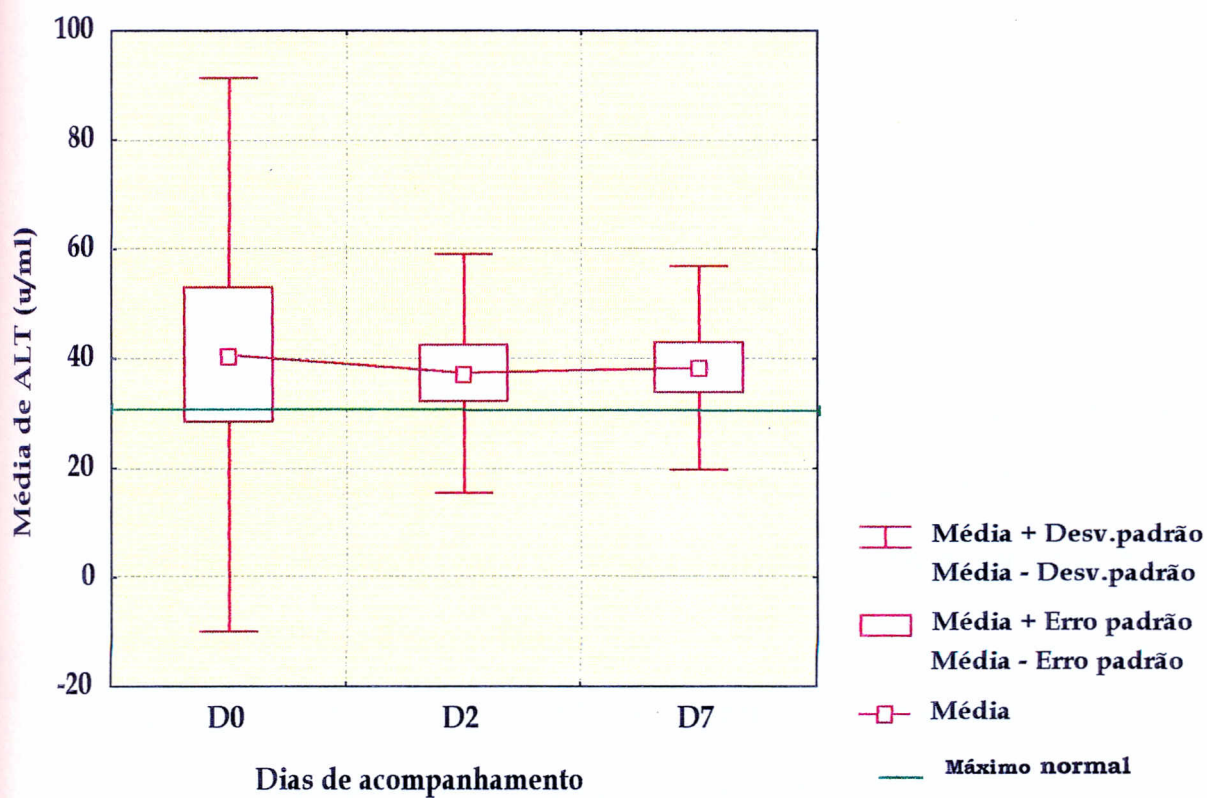
anteriormente chamada TGO, e ALT, anteriormente conhecida como TGP, foram transcritas, respectivamente, para os Gráficos 6 e 7.

Gráfico 6 - Médias dos níveis de AST em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.



Fonte: dados primários.

Gráfico 7 - Médias dos níveis de ALT em D0, D2 e D7 de 14 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.



Fonte: dados primários.

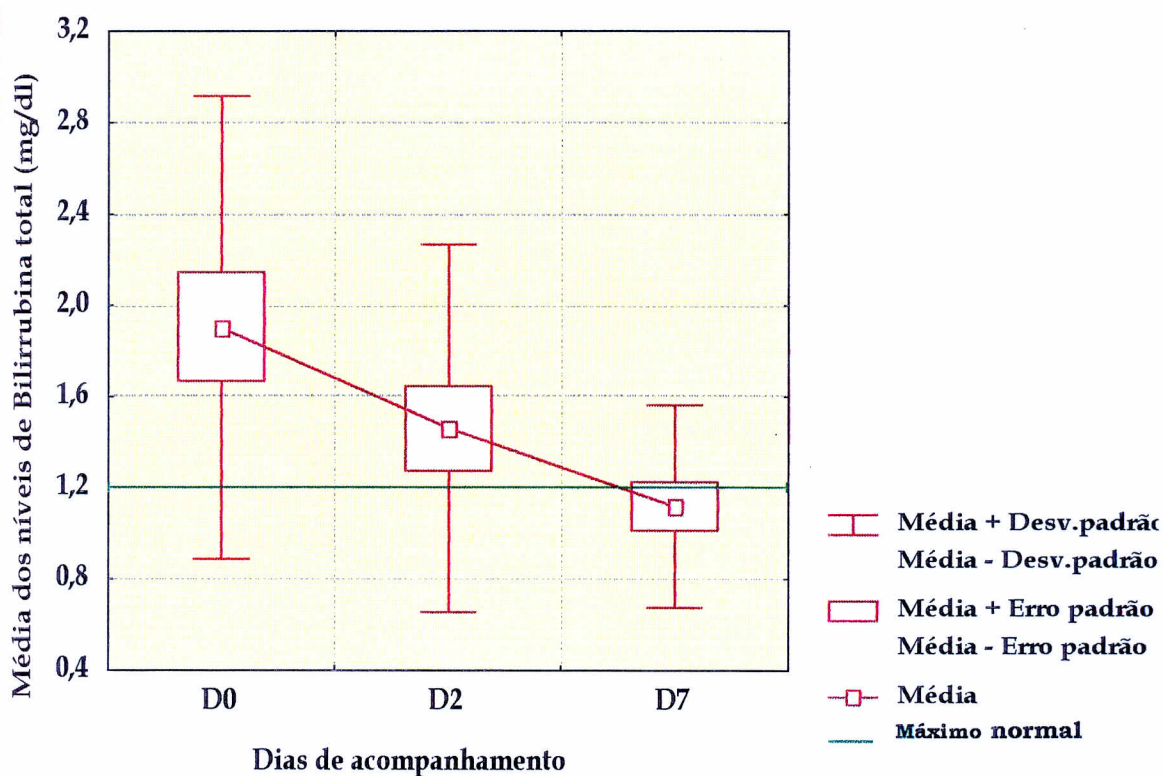
4.6.2 Bilirrubina total e indireta e fosfatase alcalina

Nos valores referentes à bilirrubina total, houve uma diminuição entre D0 e D7 (Friedman = 12,0417; $p = 0,0024$), assim como nos níveis relativos à fosfatase alcalina (Friedman = 7,8750; $p = 0,0195$). Quanto à bilirrubina indireta houve diminuição entre D0 e D2, assim como entre D0 e D7 (Friedman = 13,542; $p=0,0011$).

O nível máximo de bilirrubina total detectado foi de 4 mg/dl e apenas dois pacientes apresentaram em D0 níveis acima de 3 mg/dl. Em D7, dos 75% dos indivíduos diagnosticados em D0, apenas 33,3% continuaram com níveis de bilirrubina total acima da normalidade.

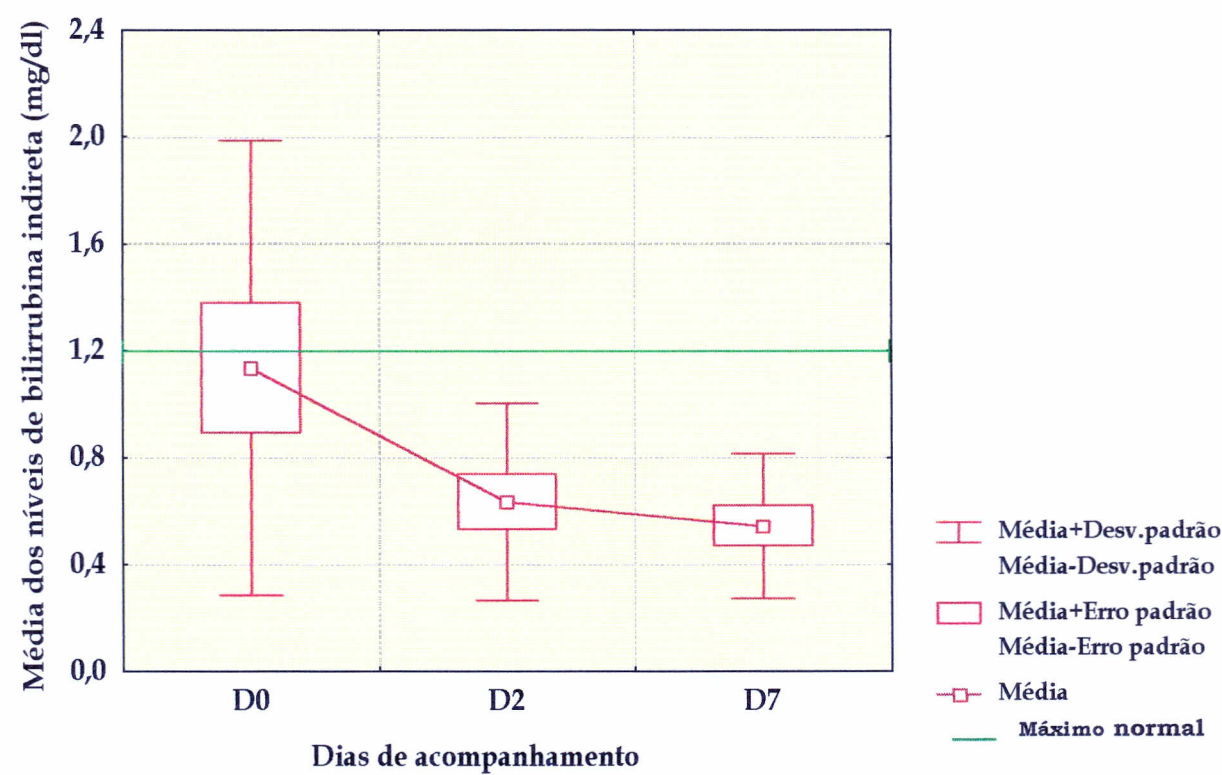
Quanto à bilirrubina indireta 58,3% dos indivíduos apresentaram níveis acima da normalidade no pré-tratamento, este percentual diminuiu para 25% em D2 e para 16,7% em D7. O valor máximo de bilirrubina indireta detectado em D0 foi de 3,1 mg/dl. As médias encontradas nas análises laboratoriais da bilirrubina total e indireta e fosfatase alcalina podem ser observadas, respectivamente, nos Gráficos 8, 9 e 10.

Gráfico 8 - Médias dos níveis de bilirrubina total em D0, D2 e D7 de 12 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.



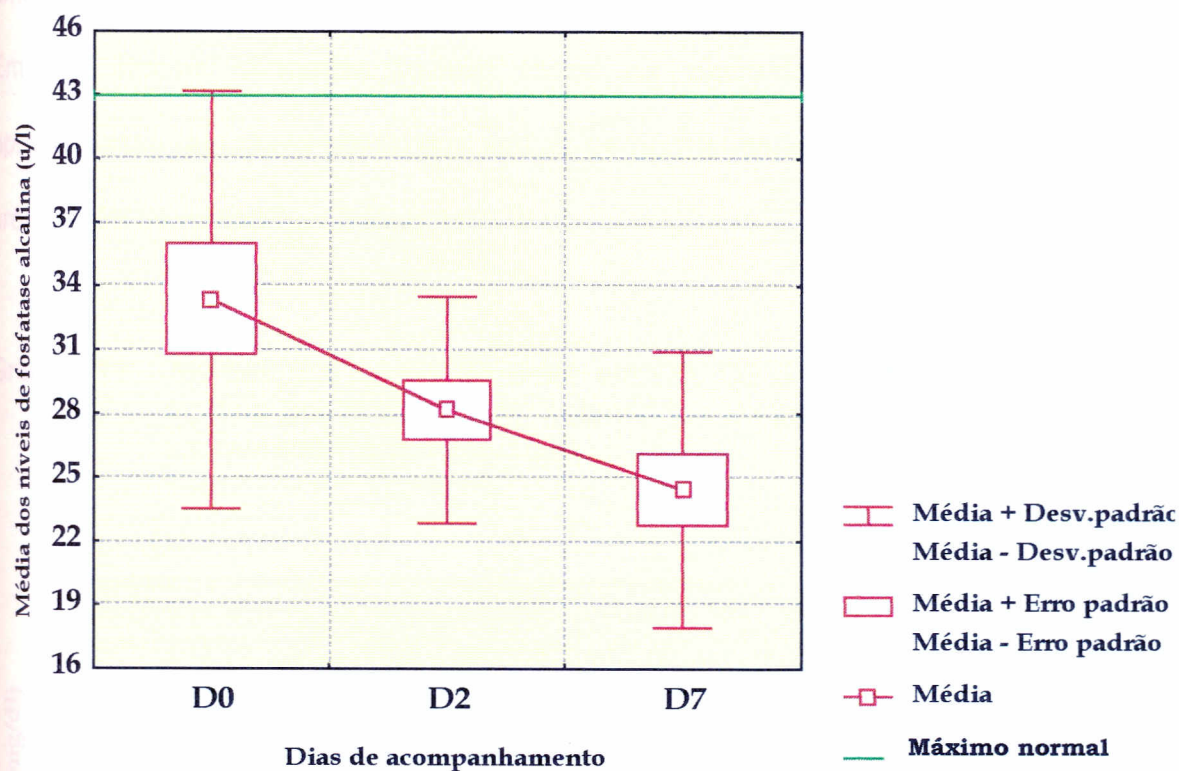
Fonte: dados primários.

Gráfico 9 - Médias dos níveis de bilirrubina indireta em D0, D2 e D7 de 12 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.



Fonte: dados primários.

Gráfico 10 - Médias dos níveis de fosfatase alcalina em D0, D2 e D7 de 12 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

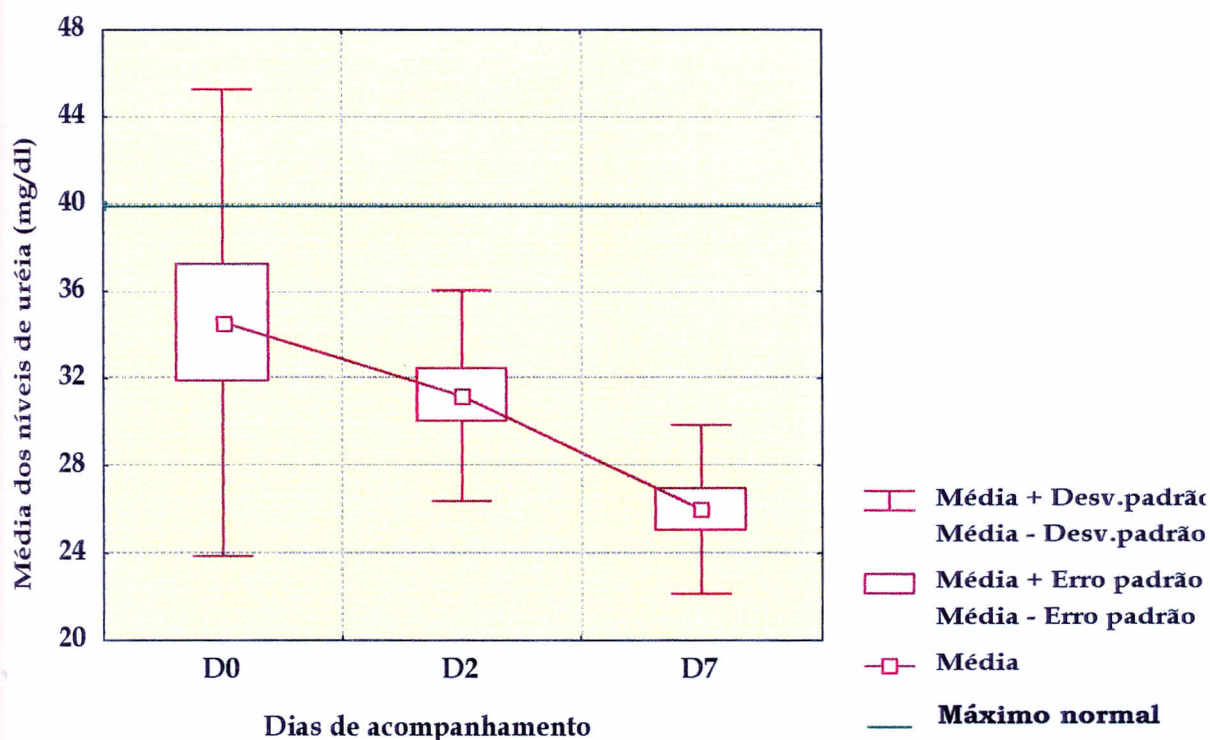


Fonte: dados primários.

4.6.3 Uréia

O valor máximo detectado nos níveis de uréia foi de 60 mg/dl. Observou-se uma diminuição entre D0 e D7 em tais valores (Friedman = 8,167001; $p = 0,0168$). Em D7, houve normalização em todos os pacientes (16,7%) que em D0 apresentaram tais taxas acima dos limites de normalidade. As médias dos níveis de uréia estão descritas no Gráfico 11.

Gráfico 11 - Médias dos níveis de uréia em D0, D2 e D7 de 12 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

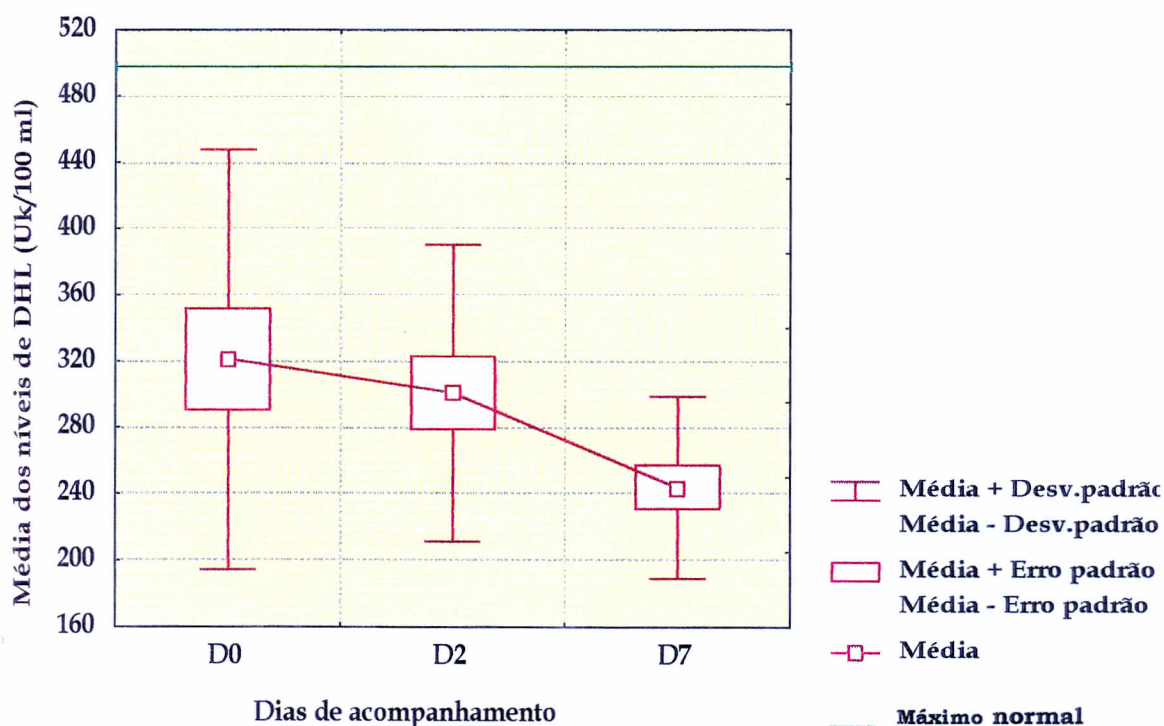


Fonte: dados primários.

4.6.4 Desidrogenase láctica

Quanto aos níveis de desidrogenase láctica (DHL) não houve diferenças estatisticamente significantes entre D0, D2 e D7 (Friedman = 3,875; $p = 0,1441$). No único paciente em que se detectou um aumento nos níveis de DHL em D0 (zero), esse foi muito discreto. As médias de desidrogenase láctica podem ser vistas no Gráfico 12.

Gráfico 12 - Médias dos níveis de desidrogenase láctica em D0, D2 e D7 de 12 com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

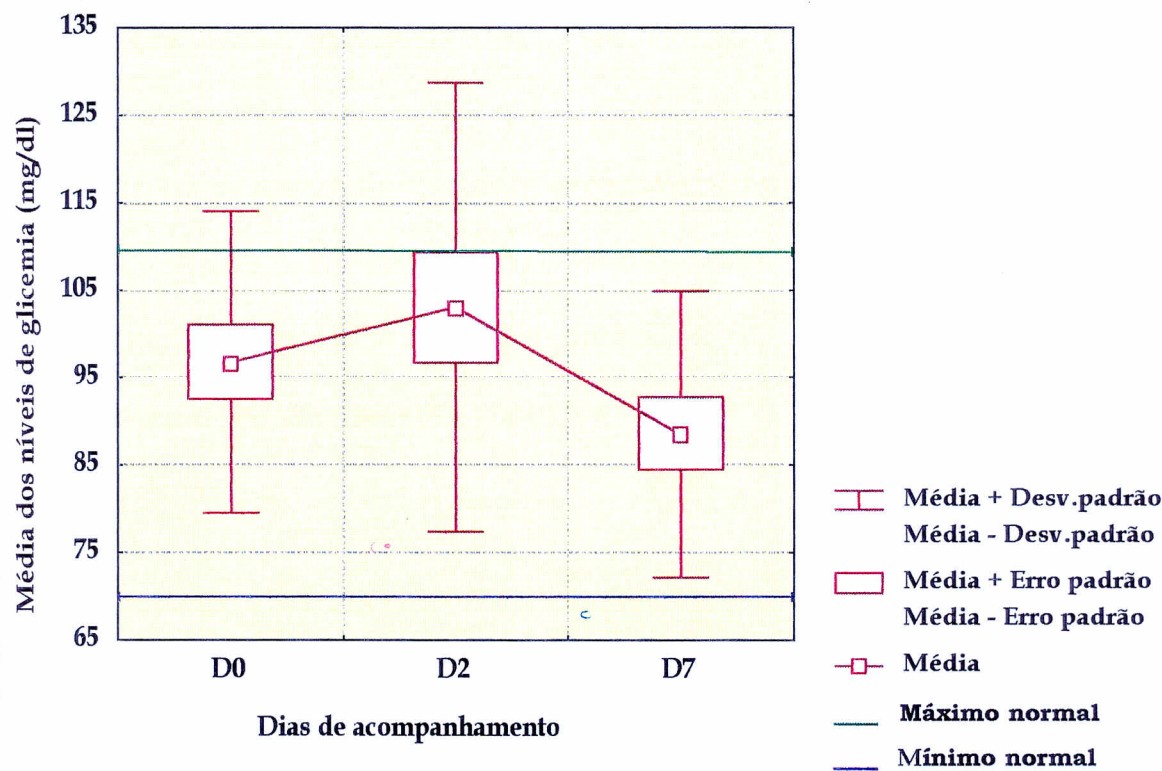


Fonte: dados primários.

4.6.5 Glicemia

Quanto à glicemia, não ocorreu nenhuma alteração estatisticamente significativa entre D0, D2 e D7 (Friedman = 4,7690; $p = 0,0921$). As médias dos valores das dosagens de glicose sanguínea podem ser observadas no Gráfico 13.

Gráfico 13 - Médias dos níveis de glicose sanguínea em D0, D2 e D7 de 13 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.



Fonte: dados primários.

4.7 MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

Houve necessidade de se administrar medicação concomitante em cinco pacientes, pois todos estes apresentaram temperatura axilar maior ou igual a 40° C e um apresentou além desta elevada temperatura, episódios de vômitos. Desta forma, o antitérmico de escolha foi a dipirona e o antiemético a metoclopramida.

4.8 EFEITOS COLATERAIS

Treze pacientes (81,25%) apresentaram efeitos colaterais, porém em geral, leves (61,5%) ou moderados (30,8%). Os mais relatados foram sintomas gastrointestinais como náuseas, diarreia e dor abdominal, enquanto os demais ocorreram em um paciente cada. Tais efeitos adversos podem ser observados na Tabela 13.

Tabela 13 - Efeitos adversos (média da duração e intensidade) registrados durante o acompanhamento dos 16 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 em Marabá-Pará, 1994-1995.

DESCRIÇÃO	NÚMERO DE PACIENTES POR GRUPOS			DURAÇÃO (média em horas)	INTENSIDADE (%)		
	I	II	III		L	M	S
Náuseas	0	4	2	8,5	33,3	50,0	16,7
Diarréia	1	3	1	22,0 *	80,0	20,0	00,0
Dor abdominal ..	1	1	0	13,5	100,0	00,0	00,0
Vômitos	0	1	0	12,0	100,0	00,0	00,0
Sens.Plen.Gást. .	0	0	1	36,0	00,0	100,0	00,0
Tonturas	1	0	0	30,0	100,0	00,0	00,0
Tosse	0	0	1	30,0	100,0	00,0	00,0
Colúria	1	0	0	—	100,0	00,0	00,0
Cont.muscular ...	1	0	0	—	00,0	100,0	00,0
Ausência	1	0	0	0,17	00,0	100,0	00,0

L = leve

M = moderada

S = severa

Sens.Plen.Gást. = sensação de plenitude gástrica

Cont.muscular. = contraturas musculares

* não foi possível a observação da duração em dois pacientes

Fonte: dados primários.

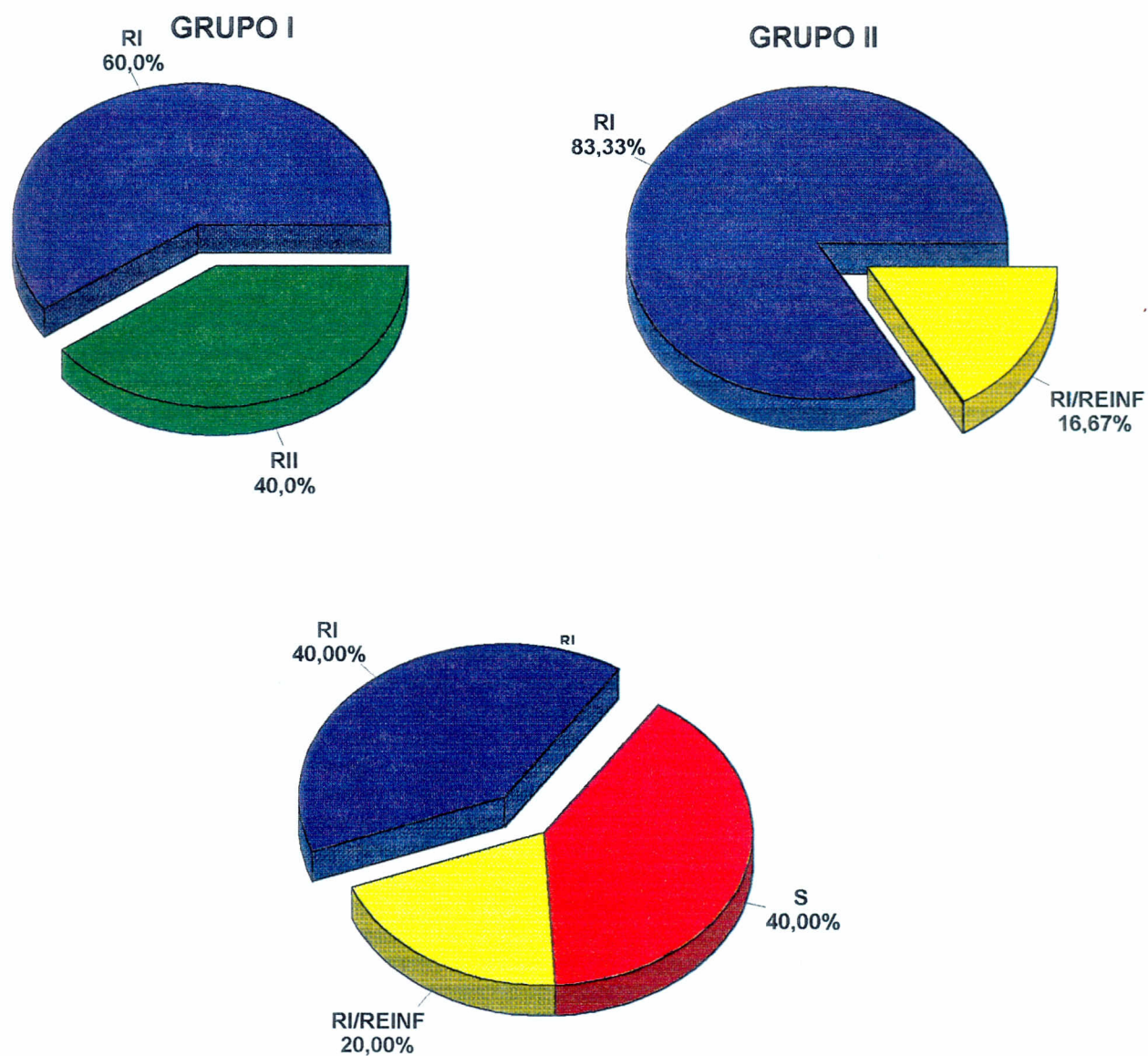
4.9 RESPOSTAS TERAPÊUTICAS

Do total de pacientes do estudo, apenas dois obtiveram cura parasitológica, ambos incluídos no grupo III. Em 10 indivíduos ocorreu resistência do tipo I (RI ou recrudescência), dois pacientes regressaram à área de infecção e apresentaram novamente exame parasitológico positivo, o que concorreu para a dúvida entre resistência tipo I e reinfecção (RI/REINF) e em dois indivíduos a resposta foi resistência tipo II (RII). As respostas terapêuticas por grupo podem ser vistas no Gráfico 14.

Avaliando se estas respostas foram normalmente distribuídas, ou seja, se esta variação foi apenas amostral, verificou-se que tal fato não ocorreu, ou seja, realmente a cura ocorreu em percentuais baixos quando comparada às outras respostas terapêuticas (Kolmogorov-Smirnov: $p = 0,006$).

A recrudescência ocorreu em 10 pacientes (62,5%), sendo três do grupo I, cinco do grupo II e dois do grupo III, porém o dia exato de reaparecimento da parasitemia assexuada acompanhado ou não de nova sintomatologia variou. Os três do grupo I recrudesceram com 8 dias (D7) a partir do início da terapêutica com o Ro 42-1611, enquanto que dos cinco do grupo II, três recrudesceram com 15 dias (D14), um com 20 dias e o outro recrudesceu após o 15º dia (D14), porém como procurou a Fundação Nacional de Saúde em outro local, tornou impossível a obtenção deste dado. Quanto aos pacientes incluídos no grupo III, um recrudesceu no 8º dia (D7) e o outro no 17º dia (D16).

Gráfico 14 - Respostas terapêuticas por grupos observadas nos 16 pacientes com malária por *P. falciparum* submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 incluídos no grupo III, Marabá-Pará, 1994-1995.



S = sensibilidade

RI = resistência tipo I

RII = resistência tipo II

RI/REINF = dúvida entre resistência tipo I e reinfeção

Teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov): $p = 0,006$

Fonte: dados primários.

4.10 CONCENTRAÇÃO DA DROGA E SOROLOGIA

A avaliação dos níveis de concentração plasmática da droga, assim como a sorologia não puderam ser realizadas em virtude de extravio do material enviado para o laboratório em São Paulo-SP.

5 DISCUSSÃO

Até a realização desse trabalho, os dois únicos estudos usando Ro 42-1611 (Arteflene) no tratamento da malária por *P. falciparum* tinham sido feitos na África. Em ambos, o Arteflene foi administrado em dose única. Em virtude dos baixos índices de cura observados por esses pesquisadores, a proposta foi administrar o Ro 42-1611 em diferentes doses na terapêutica da malária por *P. falciparum* na Amazônia brasileira. Dois anos após a realização desses trabalhos, Radloff *et al.* (1996b) compararam o uso de Arteflene com a mefloquina no tratamento de crianças com malária por *P. falciparum* no Gabão, observando elevados percentuais de resistência tipo II nas crianças tratadas com este antimalárico.

No continente africano, especificamente na Nigéria e Burkina Faso, o protocolo regia que se mantivesse a droga armazenada a temperatura de -20°C , ao contrário do que foi feito na República dos Camarões e no presente estudo, onde se manteve o Arteflene entre $+4$ e $+8^{\circ}\text{C}$.

A dose máxima de Ro 42-1611 usada nos três outros estudos foi de $25 \pm 2,5$ mg/kg de peso corporal, enquanto que nesta investigação o Arteflene foi administrado em dose aproximadamente duas, quatro ou sete vezes maior do que a usada nos trabalhos anteriores.

A febre esteve presente em todos os indivíduos no pré-tratamento na República dos Camarões e no Brasil, diferindo do estudo feito na Nigéria e Burkina Faso onde apenas cerca de 68,4% dos voluntários apresentou tal sintoma, o que pode ter ocorrido por diversos fatores, inclusive o de que tais pacientes por conviver em uma área holoendêmica da doença, já apresentavam certa resistência adquirida à malária, minimizando a sintomatologia decorrente da mesma.

Observações feitas por Oliveira & Souza (1983) em pacientes com malária por *P. falciparum* admitidos em um Hospital de referência para doenças infecciosas e parasitárias no estado do Pará mostrou haver uma relação inversa entre a gravidade do quadro clínico e o número de infecções maláricas pregressas.

Almeida Netto (1972), em Goiás, e Oliveira & Souza (1983), no Pará, avaliando indivíduos com malária por *P. falciparum* registraram que a febre foi o sintoma mais freqüente, seguido por cefaléia e calafrio, corroborando que a febre é o sintoma mais referido nos casos de malária, tornando obrigatória, diante de um caso febril procedente de zona endêmica, a investigação dessa doença.

Apenas 31,5% e 6,25% dos indivíduos incluídos no presente estudo referiram, respectivamente, cefaléia e calafrios, diferindo dos dados da literatura quanto à freqüência deste último sintoma (Almeida Netto, 1972; Oliveira & Souza, 1983; Looreesuwan *et al.*, 1996; Ferreira, 1997), o que pode ter ocorrido em virtude do passado malárico dos pacientes, ou seja, quanto maior o número de episódios prévios de malária, menos exuberante as manifestações clínicas.

É sabido que em áreas de elevada transmissão da doença é usual o encontro de indivíduos que albergam o parasita, embora com parasitemias não elevadas, mantendo-se totalmente assintomáticos (Tosta, 1992). No Brasil, mais especificamente na Amazônia Oriental, Santos *et al.* (1995), enfatizaram o encontro de indivíduos assintomáticos infectados por plasmódios.

O Arteflene apesar de ser uma droga administrada por via oral tem mostrado ser capaz de levar ao desaparecimento, relativamente rápido, da febre. Na África, foram necessárias, respectivamente, 12 (Somo-Moyou *et al.*, 1994) e 24 horas (Salako *et al.*, 1994b) a partir da terapêutica para que 80% e 89,5% dos doentes estivessem livres da febre.

Nesta amostra, a velocidade do desaparecimento da febre nos pacientes selecionados variou de nove a 48 horas. Com 12 horas a partir do início da terapêutica 18,75% dos indivíduos estavam afebris, com 24 horas este número elevou-se para 25% e com 48 horas para 93,75%, parecendo que houve necessidade de um tempo maior para que a droga determinasse o mesmo efeito nos pacientes tratados na Amazônia brasileira se comparados aos africanos.

Sabe-se que a febre é mediada por pirógenos endógenos liberados por monócitos e macrófagos como resposta à ruptura dos esquizontes sangüíneos. Pirógenos endógenos são citocinas que agem sobre o centro termorregulador do hipotálamo, induzindo a síntese da prostaglandina E_2 , desta forma, iniciando a resposta fisiológica que culminará no aparecimento da febre (Kwiatkowski, 1995).

Talvez a diferença no tempo necessário para o desaparecimento da febre entre africanos e brasileiros submetidos ao tratamento com Ro 42-1611 esteja relacionada ao fato que os africanos por residirem em área holoendêmica da doença, entrem freqüentemente em contacto com o parasita fazendo com que os anticorpos anti-toxinas, inclusive anti-FNT (Kwiatkowski, 1995), estejam mais aptos a ajudar no desaparecimento do quadro febril, diferente do que ocorre entre os brasileiros, que no máximo habitam zonas endêmicas da doença.

Esta diferença quanto ao desaparecimento da febre provavelmente não está relacionada aos índices de parasitemia assexuada inicial, pois nos pacientes da República dos Camarões a média das parasitemias foi de 21.406, nos da Nigéria e Burkina Faso de 29.977, enquanto que nos brasileiros foi de somente 6.745 parasitas/mm³ de sangue, ou seja, o esperado seria que no Brasil como a média da parasitemia assexuada inicial foi menor, o desaparecimento da febre deveria ser mais precoce, fato que não ocorreu.

Setenta e duas horas a partir de iniciado o tratamento 93,3% dos pacientes desta casuística apresentaram gota espessa negativa, sendo que tal desaparecimento da parasitemia assexuada deu-se em média com 53,6 horas. Mais de 53% apresentaram gota espessa negativa com 48 horas, percentual análogo ao observado na Nigéria e Burkina Faso (Salako *et al.*, 1994b) e menor do que o registrado por Somo-Moyou *et al.* (1994) na República dos Camarões.

Não houve alterações significativas relativas a pressão arterial (Tabela 4) e a avaliação eletrocardiográfica, à semelhança do que ocorreu em voluntários saudáveis usando entre 100 e 3.600 mg de Ro 42-1611 (Weidekamm *et al.*, 1994).

Em D0 havia um percentual elevado de ECGs com alterações discretas, como por exemplo taquicardia sinusal, que ocorreu em 25% dos indivíduos, provavelmente decorrente da febre e da anemia. Contudo, muitas destas modificações eletrocardiográficas normalizaram após o uso da droga (Tabela 5).

Quanto à sensibilidade, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os métodos de diagnóstico empregados. Contudo, alguns autores têm evidenciado que o QBC é mais sensível que a gota espessa (Rickman *et al.*, 1989; Garin *et al.*, 1992; Ávila, 1994), tornando-se útil na avaliação da negatificação da parasitemia nos ensaios com drogas novas, assim como no diagnóstico precoce de recrudescência. Com 168 horas a partir do início da terapêutica (D7) cinco pacientes apresentaram gota espessa e QBC positivos, sendo quatro decorrentes de resistência tipo I e um de resistência tipo II.

No pré-tratamento, o quadro hematológico dos pacientes alocados neste estudo mostrou que em 35,7% deles havia diminuição nos níveis de hematócrito, taxas menores ou iguais a 30% foram verificadas em 14,3% dos indivíduos. Na Tailândia, Pukrittayakamee *et al.* (1989) relataram que níveis de hematócrito

apresentaram uma significativa diminuição nas primeiras 72 horas a partir da admissão hospitalar apenas em pacientes com diagnóstico de malária grave por *P. falciparum*. No Rio Grande do Sul, Severo *et al.* (1994) observaram no pré-tratamento de 197 pacientes com malária (por *P. falciparum*, por *P. vivax* e mista) procedentes de áreas endêmicas, que 28,4% apresentaram níveis de hematócrito abaixo do normal, ou seja, igual ou menor que 35%. Ao averiguar as taxas de hematócrito nos indivíduos com malária por *P. falciparum*, notaram que 13,5% apresentaram hematócrito igual ou menor que 30%, à semelhança do que ocorreu nesta amostra.

Houve uma diminuição do hematócrito entre o pré-tratamento e D2, assim como entre o pré-tratamento e D7 nestes pacientes. Na Nigéria e em Burkina Faso antes da terapêutica havia 75% dos indivíduos alocados no estudo com hematócrito diminuído, 81,3% em D2 e 87,5% em D7. Somo-Moyou *et al.* (1994) também encontraram diminuição dos índices de hematócrito entre D0 e D2 nos pacientes tratados com Arteflene, ou seja no pré-tratamento havia cerca de 53% dos indivíduos com hematócrito abaixo dos parâmetros de normalidade e dois dias após a terapêutica esse percentual elevou-se para 80%.

Hematócrito é o volume de hemácias a partir do volume de uma amostra de sangue total que é expresso em percentagem, ou seja, mL de hemácias/dL de sangue. Segundo Carvalho (1994), em condições normais existe uma relação entre hemácias, hemoglobina e hematócrito, ou seja, 1% do hematócrito corresponde a 0,34 g hemoglobina por decilitro de sangue ou a 100.000 hemácias/ μ L de sangue.

O hematócrito fornece a relação entre o plasma e os elementos celulares do sangue. Um valor normal não indica obrigatoriamente normalidade, desde que modificações quantitativas do volume aquoso e celular se contrabalançam ou se

opõem. Uma anemia associada à desidratação e uma policitemia à hiperhidratação podem apresentar hematócrito normal.

A hemólise é uma das causas de hematócrito baixo (Carvalho, 1994), porém além de ter ocorrido diminuição dos níveis de bilirrubina total e indireta, não houve alterações significativas nas taxas de desidrogenase láctica, o que concretiza a idéia de que não ocorreu hemólise neste grupo de pacientes com malária por *P. falciparum* tratados com o Ro 42-1611.

Assim sendo, indivíduos com malária que apresentem hematócrito dentro dos níveis de normalidade antes do tratamento, podem sem dúvida alguma, estar cursando com anemia associada à desidratação (decorrente da febre e de outros sintomas como vômitos e diarreia); tais agravos equilibram-se resultando em taxas normais de hematócrito. A partir da terapêutica específica, esta relação entre o volume de hemácias e o sangue total poderá ser alterada por desaparecimento da sintomatologia e hidratação adequada, permanecendo porém a anemia, ocasionando níveis baixos de hematócrito, que neste momento, já traduzem a realidade.

Caso a anemia observada nos casos de malária fosse apenas decorrente de hemólise devido à destruição acelerada de eritrócitos parasitados, então os fenômenos associados às anemias hemolíticas, em geral, ocorreriam desta forma: 1) decréscimo dos níveis de hemoglobina proporcional ao número de hemácias parasitadas; 2) um aumento compensatório na produção de eritrócitos pela medula óssea, manifestado por uma hiperplasia eritróide e uma reticulocitose proporcional à severidade da anemia; 3) nenhuma diminuição da hemoglobina após o desaparecimento de parasitas na circulação sangüínea devido ao tratamento eficaz;

4) rápida correção da anemia. Na prática, porém, nenhum desses achados é invariável (Crane, 1991).

São várias as causas de anemia nos indivíduos com malária, dentre essas, as principais são: 1) hemólise por destruição dos eritrócitos parasitados no momento da ruptura dos esquizontes; 2) depressão leve e transitória da eritropoiese; e 3) hemólise devido a processo imune mediado por complemento (Woodruff *et al.*, 1979). Frequentemente, ao se examinar a medula óssea, tem sido descrito o achado de displasia eritróide nos casos de malária.

A diminuição da sobrevivência de hemácias não parasitadas quando transfundidas a pacientes com malária faz crer que ocorra uma destruição acelerada das mesmas, o que também contribui para a queda da hemoglobina (Crane, 1991). Segundo Woodruff *et al.* (1979) os níveis de hemoglobina podem permanecer baixos por algumas semanas após o desaparecimento da parasitemia assexuada.

O FNT, citocina liberada pelos monócitos e macrófagos durante a malária exacerba a depressão na produção das hemácias e a fagocitose de eritrócitos não parasitados (Kwiatkowski, 1995), ou seja, o FNT tem um importante papel na aceleração da hemólise e na depressão eritróide (Crane, 1991), contribuindo assim para o surgimento da anemia observada nesta doença. Além disso, esta citocina pode permanecer elevada até pelo menos uma semana a partir da negatificação da parasitemia assexuada (Ringwald *et al.*, 1991).

Segundo Crane (1991) a atividade compensatória da medula óssea está frequentemente prejudicada nos casos de malária e constantemente a hemoglobina continua diminuindo por vários dias, após o tratamento específico ter causado o desaparecimento dos parasitas circulantes; e a melhora subsequente da medula

pode não ocorrer por algumas semanas. Todos esses fatos podem ter sido somados para que o hematócrito tenha diminuído durante o período da observação dos pacientes incluídos nesta amostra.

Outros estudos, onde o acompanhamento do quadro hematológico do paciente com malária foi além de D7, mostraram haver melhora da anemia poucas semanas após o término do tratamento (Souza, 1983b; Souza *et al.*, 1985; Vanijanonta *et al.*, 1996).

Almeida Netto (1972) observou que dentre os doentes com malária por *P. falciparum*, apresentando parasitemia assexuada inicial até 50.000 parasitas/mm³ de sangue, o hematócrito apresentou-se diminuído em 73,5% no pré-tratamento, porém cerca de 30 dias após o desaparecimento das formas assexuadas no sangue periférico apenas 35,9% estavam em níveis menores que os normais.

Em 64,3% dos pacientes incluídos neste estudo detectou-se leucopenia, sendo tal achado freqüente nos indivíduos com malária (Almeida Netto, 1972; Beale *et al.*, 1972; Almeida Netto & Carneiro, 1987; Severo *et al.*, 1994; Ferreira, 1997), o que pode ser explicado pela supressão da medula óssea ou pelo hiperesplenismo que ocorre nesses casos (Sen *et al.*, 1994).

A maioria dos pacientes com malária por *P. falciparum* que foi submetida ao tratamento com o Ro 42-1611 no Brasil (64,3%) cursou com leucopenia. O número de leucócitos foi inferior a 4.500/mm³ de sangue em 35,7% do total, percentual próximo ao observado por Severo *et al.* (1994). Apesar disso, 50% dos pacientes da presente amostra em D7 já apresentaram número de leucócitos dentro dos níveis de normalidade, mostrando melhora nestes padrões.

Todos os pacientes selecionados para este estudo apresentaram, no pré-tratamento plaquetopenia. Na Tailândia, detectou-se trombocitopenia em 35,7%,

62,5% e em 91,2%, respectivamente, nos pacientes com malária por *P. falciparum* leve, moderada e grave. Além disso, o número de plaquetas foi significativamente menor nos pacientes graves quando comparados aos demais (Pukrittayakamee *et al.*, 1989).

Severo *et al.* (1994) observaram que antes do tratamento de 14 pacientes portadores de *P. falciparum* 64,3% apresentaram número de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$ de sangue, enquanto que na presente amostra 100% dos doentes apresentaram plaquetas abaixo deste patamar. Salako *et al.* (1994b) e Almeida Netto (1972) também encontraram trombocitopenia nos pacientes com malária por *P. falciparum* em 18,8% e 13% respectivamente.

Os mecanismos postulados para explicar a ocorrência de plaquetopenia em pacientes com malária por *P. falciparum* são seqüestração esplênica, diminuição da vida média das plaquetas, parasitismo plaquetário (Fajardo & Tallent, 1974) e consumo de plaquetas (Beale *et al.*, 1972). Outro mecanismo que poderia elucidar a diminuição do número de plaquetas nesses pacientes é a hipoplasia medular transitória que ocorre nestes casos (Sen *et al.*, 1994).

Na Ásia, Beale *et al.* (1972) relataram elevados índices de trombocitopenia em indivíduos com malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum*, permanecendo tais níveis diminuídos até o quarto dia de tratamento, porém em algumas semanas o número de plaquetas normalizou-se.

Em estudos feitos na África usando o Ro 42-1611 para tratar malária por *P. falciparum*, evidenciou-se em uma elevação no número de plaquetas já em D2 (Salako *et al.*, 1994b), enquanto que no outro não houve alterações significativas na contagem dos trombócitos (Somo-Moyou *et al.*, 1994).

Nos indivíduos incluídos neste estudo houve um aumento significativo no número de plaquetas entre o pré-tratamento e D7, assim como entre D2 e D7, mostrando um benefício do tratamento com Ro 42-1611, pois eliminando a parasitemia, causa das anormalidades hematológicas, houve aumento do número de trombócitos, tendendo à normalidade. Não houve diferenças significativas entre o número de plaquetas obtidos no pré-tratamento e D2, provavelmente pelo curto espaço de tempo entre estes dias, apenas 48 horas.

Apesar da diminuição do hematócrito nestes pacientes, detectou-se um aumento no número de leucócitos e plaquetas, fato sugestivo de que não ocorreu toxicidade na medula óssea.

Quanto às dosagens bioquímicas no pré-tratamento, foram detectadas em distintos percentuais, alterações quanto às aminotransferases, bilirrubina total e indireta, fosfatase alcalina, uréia, desidrogenase láctica e glicose sangüínea. Porém já em D7 houve diminuição significativa dos níveis de bilirrubina total e indireta, fosfatase alcalina e uréia, o que denota ser o Arteflene benéfico ao organismo, exercendo ação esquizonticida sangüínea, e desta forma, contribuindo para a normalização desses valores. Fato semelhante aconteceu na amostra da República dos Camarões (Somo-Moyou *et al.*, 1994), na qual em D7 pôde-se evidenciar uma diminuição nos níveis de bilirrubina e uréia.

Na África, quando administrado em dose única, Salako *et al.* (1994b) registraram um paciente apresentou prurido e vertigem leves, possivelmente relacionados ao uso do Arteflene. Radloff *et al.* (1996) usando a droga alvo deste estudo em crianças com malária por *P. falciparum*, relataram que 20% dos pacientes apresentaram cefaléia e tonturas e 15% vômitos.

Do total de indivíduos tratados no Brasil, 81,25% apresentaram efeitos colaterais, os gastrointestinais foram os mais referidos (náuseas, diarreia, dor abdominal, vômitos e sensação de plenitude gástrica), sendo estes quase sempre de curta duração e intensidade leve ou moderada, demonstrando que o Arteflene foi bem tolerado por via oral nas doses utilizadas.

A exceção de dois, em todos os demais pacientes, houve desaparecimento das formas assexuadas do parasita no sangue periférico em até 96 horas a partir de iniciada a terapêutica. O indivíduo em que foi observada o maior número de formas assexuadas de *P. falciparum* no sangue periférico (40.000/mm³ de sangue) foi alocado no grupo que recebeu a menor dose total do medicamento, fato que poderá ter contribuído para que não ocorresse o desaparecimento dos parasitas do sangue periférico, constituindo resistência tipo II (RII).

Apesar da grande maioria ter apresentado desaparecimento da parasitemia assexuada a partir do início do tratamento com o Arteflene, apenas dois indivíduos obtiveram cura parasitológica, ou seja, nestes não houve reaparecimento de tais parasitas no sangue periférico por um período mínimo de 29 dias. Tais pacientes foram alocados no grupo que foi submetido ao tratamento mais prolongado, e conseqüentemente, a maior dose total da droga, o que sugere que em outros estudos onde o Ro 42-1611 possa ser empregado em doses maiores ou por um tempo superior a três dias ou mesmo em associação com outros antimaláricos, a cura possa ocorrer em percentuais maiores, à semelhança do que vem acontecendo com os derivados da artemisinina.

6 CONCLUSÕES

1) O Arteflene, nas dosagens administradas, é uma droga que apresenta ação esquizonticida sangüínea satisfatória em pacientes com a forma não grave de malária por *P. falciparum* infectados na Amazônia brasileira.

2) Nenhum dos pacientes alocados nos grupos I e II evoluiu para a cura, fato observado em dois indivíduos alocados no grupo III, confirmando que nenhum dos esquemas posológicos usados foi o adequado para a cura desta doença.

3) Não houve diferenças entre o tempo necessário para o desaparecimento da parasitemia assexuada do *P. falciparum* nos indivíduos tratados com Ro 42-1611 em distintas doses.

4) Os efeitos colaterais registrados, foram em sua grande maioria, sinais ou sintomas gastrointestinais de curta duração, e geralmente de intensidade leve ou moderada.

5) Não se detectou toxicidade da droga nos pacientes tratados com o Arteflene nos três esquemas posológicos, evidenciando-se, em geral, uma melhora nos padrões laboratoriais a partir do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALECRIM, M. G. C., ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C. *et al.* Resistência do *Plasmodium falciparum* na Amazônia brasileira à associação sulfadoxina mais pirimetamina. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 24, n. 6, sup. 6, p. 44-7, nov./dez. 1982.
- ALECRIM, W. D., DOURADO, H., ALECRIM, M. G. *et al.* Resistência "in vivo" do *Plasmodium falciparum* à associação sulfadoxina + pirimetamina, a nível RIII no Amazonas, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 24, n. 6, sup. 6, p. 52-3, nov./dez. 1982.
- ALMEIDA NETTO, J. C., CARNEIRO, C. S. Malária. In: TONELLI, E. **Doenças Infecciosas na Infância**. Rio de Janeiro: Medsi, 1987. v. II, p. 757-67.
- ALMEIDA NETTO, J. C. Malária por *Plasmodium falciparum* - correlação da densidade parasitária com as repercussões sistêmicas da doença e a resposta à terapêutica. **Revista de Patologia Tropical**, Goiás, v. 1, n. 1, p. 115-207, jan.-mar. 1972 [Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Patologia Tropical da Universidade Federal de Goiás].
- ALMEIDA NETTO, J. C., OLIVEIRA, G. S. C., SAMPAIO, J. A. A.- Resistência do *Plasmodium falciparum* à associação sulfamídicos - antifólicos na região Centro-Oeste do Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, Goiás, v. 1, n. 3, p. 385-93, 1972.
- ANDRADE, J. G., ANDRADE, A. L. S. S., ARAUJO, E. S. O. *et al.* A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 467-73, 1992.
- ANTUÑANO, F. J. L. Diagnóstico microscópico en la sangre. In: **Diagnóstico da malária**. Washington, DC: OPAS, 1988. p. 78-86 (Publicación científica nº 512).
- ASAWAMAHASAKDA, W., ITTARAT, I., PU, YU-MING. *et al.* Reaction of antimalarial endoperoxides with specific parasite proteins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, DC, v. 38, n. 8, p. 1854-8, Aug. 1994.
- ÁVILA, S. L. M. **Avaliação do desempenho de métodos de laboratório no diagnóstico da malária humana: sugestões para normatização**. São Paulo, 1994. 147 p. [Tese de doutorado apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo].
- BEALE, P. J.; CORMACK, J. D.; OLFREY, T. B. N. Trombocytopenia in malaria with immunoglobulin (IgM) changes. **British Medical Journal**, London, v. 1, n. 796, p. 345-9, 1972.

- BOULOS M. Análise da frequência de recaídas de malária por *Plasmodium vivax* em região não endêmica (São Paulo, Brasil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 143-6, 1991.
- BOULOS, M., SANTINI, M. O., CARVALHO, N. B. C. *et al.* Artemisinina no tratamento de malária. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 29. Fortaleza, 1993. **Resumos**. Fortaleza: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1993. p. 123.
- BRITTO, R. S., PINHEIRO, A. - RELATÓRIO DA SECRETARIA DE SAÚDE DO TERRITÓRIO FEDERAL DO GUAPORÉ, 1954. (mimeo).
- BRUCE-CHWATT, L. J., BLACK, R. H., CANFIELD, C. J. *et al.* Generalidades. In: _____. **Quimioterapia del paludismo**. 2. ed. Ginebra: Organizacion Mundial de la Salud, 1982a. p. 9-21.
- BRUCE-CHWATT, L. J., BLACK, R. H., CANFIELD, C. J. *et al.* Aspectos esenciales de la quimioterapia del paludismo. In: _____. **Quimioterapia del paludismo**. 2. ed. Ginebra: Organizacion Mundial de la Salud, 1982b. p.23-61.
- BUNNAG, D., KARBWANG, J., NA-BANGCHANG, K. *et al.* Quinine-tetracycline for multidrug resistant falciparum malaria. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, Bangkok, v. 27, n. 1, p. 15-8, Mar. 1996.
- CARVALHO, W. F. **Técnicas médicas de hematologia e imuno-hematologia**. 6. ed. Belo Horizonte: Coopmed editora. 1994. p. 69-72.
- CASTOT, A., RAPPOPORT, J. C., LE COZ, P. Prolonged QT interval with halofantrine. **The Lancet**, London, v. 341, n. 8859, p. 1541, Jun. 1993.
- COUTO, A. A., CALVOSA, V. S., SANTOS, M. A. *et al.* Evolução temporal da resistência in vitro do *Plasmodium falciparum* em duas áreas da Amazônia brasileira com distintas características sócio-econômicas e geográficas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 28, n. 4, p. 357-65, out./dez. 1995.
- CRANE, G. G. Malária e anemia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 24, n. 3, p. 131-6, jul.-set., 1991.
- DEANE, L M. Malaria Vectors in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v.81, sup. 2, p. 5-14, 1986.
- DI SANTI, S. M., CAMARGO NEVES, V. L. F., BOULOS, M. *et al.* Avaliação da resposta do *Plasmodium falciparum* à cloroquina, quinino e mefloquina. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 147-52, mai.-jun., 1988.

- DOBERSTYN, F. B., PHINTUYOTHIN, P., NOEYPATIMANONDH, S. *et al.* - Single-dose therapy of falciparum malaria with mefloquine or pyrimethamine-sulfadoxine. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 57, n. 2, p. 275-9, 1979.
- DUARTE, E. C., FONTES, C. J., GYORKOS, T. W. *et al.* Randomized controlled trial of artesunate plus tetracycline versus standard treatment (quinine plus tetracycline) for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 54, n. 2, p. 197-202, Feb. 1996.
- EKUE, J. M. K., ULRICH, A. M., RWABWOGO-ATENYI, J. *et al.* A double-blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 61, n. 4, p. 713-8, 1983.
- FAIRLEY, N. H., BLACKBURN, C. R. B., GREGORY, T. S. *et al.* Atebrin susceptibility of the Aitape-Wewak strains of *P. falciparum* and *P. vivax*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, MC, v. 40, n. 3, p. 229-73, Dec. 1946a.
- FAIRLEY, N. H., BLACKBURN, C. R. B., MACKERRAS, M. J. *et al.* Researches on paludrine (M. 4888) in malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, MC, v. 40, n. 3, p. 105-51, Dec. 1946b.
- FAJARDO, L. F., TALLENT, C. Malarial parasites within human platelets. **Journal American Medical Association**, Chicago, v. 229, n. 9, p. 1205-7, Aug. 1994.
- FERREIRA, M. S. Malária: conceito, etiologia e ciclo evolutivo. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Veronesi - Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1997. p. 1260-4.
- FERREIRA, M. S. Malária: patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Veronesi - Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1997. p. 1272-82.
- FONTANET, A. L., JOHNSTON, B. D., WALKER, A. M. *et al.* High prevalence of mefloquine-resistant falciparum malaria in Eastern Thailand. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 71, n. 3-4, p. 377-83, 1993.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Manual de terapêutica de malária**. Brasília: FNS. 1996. 99 p.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE - Coordenadoria Regional do Pará. Seção de Epidemiologia. Dados informatizados, 1997.

- GARIN, B., SALUN, J. J., VIGIER, J. P. *et al.* Rapid in vivo detection of chloroquine resistance by the quantitative buffy coat malaria diagnosis system. **American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 47, n. 4, p. 446-9, 1992.
- GARNHAM, P. C. C. Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). In: WERNSDORFER, W. H.; MCGREGOR, S. I. **Malaria - principles and practice of malariology**, Edinburg: Churchill Livingstone, 1988, v. 1, p. 61-96.
- GILLES, H. M. **Tratamento da malária grave e complicada**. Brasília: OMS, 1995. 56 p.
- GIROMETTA, M. A., JAUCH, R., PONELLE, Ch. *et al.* Animal pharmacokinetics and metabolism of the new antimalarial Ro 42-1611 (arteflene). **Tropical Medicina and Parasitology**, Stuttgart, v. 45, n. 3, p. 272-7, 1994.
- GWADZ, W. Desarrollo del parasito de la malaria en el mosquito. El ciclo esporogonico. In: LOPEZ-ANTUÑANO FJ, SCHMUNIS G. ed. **Diagnóstico de malária**. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud, 1988, p.20-7 (Publicacion Cientifica n°512)
- HALOFANTRINE - an alternative treatment for malaria. **Drug and Therapeutics Bulletin**, London, v. 31, n. 15, p. 59-60, Jul. 1993.
- HARINASUTA, T., BUNNAG, D., WERNSDORFER, W. H. A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 61, n. 2, p. 299-305, 1983.
- HIEN, T. T., ARNOLD, K., VINH, H. *et al.* Comparison of artemisinin suppositories with intravenous artesunate and intravenous quinine in the treatment of cerebral malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 86, n. 6, p. 582-3, 1992a.
- HIEN, T. T., PHU, N. H., MAI, N. T. H. *et al.* An open randomized comparison of intravenous and intramuscular artesunate in severe falciparum malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 86, n. 6, p. 584-5, 1992b.
- HIEN, T. T., WHITE, N. J. Qinghaosu. **The Lancet**, London, v. 341, n. 8845, p. 603-8, Mar. 6, 1993.
- HOFHEINZ, W., BÜRGIN, H.; GÖCKE, E. *et al.* Ro 42-1611 (arteflene), a new effective antimalarial: chemical structure and biological activity. **Tropical Medicine and Parasitology**, Stuttgart, v. 45, n.3, p. 261-5, 1994.

- JAQUET, C., STOHLER, H. R., CHOLLET, J. *et al.* Antimalarial activity of the bicyclic peroxide Ro 42-1611 (arteflene) in experimental models. **Tropical Medicine and Parasitology**, Stuttgart, v. 45, n. 3, p. 266-71, 1994.
- KARBWANG, J., NA-BANGCHANG, K., THANAVIBUL, A. *et al.* Comparison of oral artesunate and quinine plus tetracycline in acute uncomplicated falciparum malaria. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 72, n. 2, p. 233-8, 1994.
- KETRANGSEE, S., VIJAYKADGA, S., YAMOKGUL, P. *et al.* Comparative trial on the response of *Plasmodium falciparum* to halofantrine and mefloquine in Trat province, eastern Thailand. **Southeast Asean Journal of Tropical Medicine Public Health**, Bangkok, v. 23, n. 1, p. 55-8, 1992.
- KWIATKOWSKI, D. Malarial toxins and regulation of parasite density. **Parasitology Today**, London, v. 11, n. 6, p. 206-12, 1995.
- LOOAREESUWAN, S., VIRAVAN, C., WEBSTER, H. K. *et al.* Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 54, n. 1, p. 62-6, 1996.
- MARQUES, A. C., CÁRDENAS GUTIERREZ, H. Combate à malária no Brasil: evolução, situação atual e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 27, sup. 3, p. 91-108, out./dez. 1994.
- MATSON, P. A., LUBBY, S. P., REDD, S. C. *et al.* Cardiac effects of standard-dose halofantrine therapy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 54, n. 3, p. 229-31, 1996.
- MESHNICH, S. R., JEFFORD, C. W., POSNER, G. H. *et al.* Second-generation Antimalarial Endoperoxides. **Parasitology Today**, London, v. 12, n. 2, p. 79-82, 1996.
- MONLUN, E., PILLET, O., COCHARD, J. F. *et al.* Prolonged QT interval with halofantrine. **The Lancet**, London, v. 341, n. 8859, p. 1541-2, 1993.
- MOORE, D. V., LANIER, J. E. Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 10, n. 1, p. 5-9, 1961.
- MURPHY, S., ENGLISH, M., WARUIRU, C. An open randomized trial of artemether versus quinine in the treatment of cerebral malaria in African children. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 90, n. 3, p. 298-301, 1996.
- NEIVA, A. Ueber die Bildung einer chinin-resistenten Rasse des malaria parasiten. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 2, p. 131-40, 1910.

- NOSTEN, F., TER KUILE, F., DHONGSUPHAJAISIDDHI, T. *et al.* Mefloquine - resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border. **The Lancet**, London, v. 337, n. 8750, p. 1140-3, May 1991.
- NOSTEN, F., TER KUILE, F. O., LUXEMBURGER, C. *et al.* Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. **The Lancet**, London, v. 341, n. 8852, p. 1054-6, Apr. 1993.
- OLIVEIRA, R. M.G., SOUZA, J. M. Revisão do quadro clínico em pacientes portadores de malária por *P. falciparum*. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, Brasília, v. 35, p. 57-63, 1983.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Quimioterapia del paludismo y resistencia a los medicamentos antipalúdicos**. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Ginebra, 1973 (Serie de Informes Técnicos nº 529).
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. In: **Aplicacion de la estrategia mundial de lucha contra el paludismo**. Informe de un grupo de estudio de la OMS sobre la aplicación del Plan Mundial de Acción de Lucha contra el Paludismo, 1993-2000. Ginebra: OMS, 1993 (Serie de Informes Técnicos 839).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Políticas sobre medicamentos antimaláricos**: necesidades de información, tratamiento de la malaria no complicada y manejo de la malaria en el embarazo. Informe de una reunión de consulta oficioso. Ginebra, 14 al 18 de marzo de 1994. Organización Mundial de la Salud-Divisão de Lucha contra las Enfermedades Tripicales. Ginebra: OMS, 1994 (WHO/MAL/94.1070).
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Situación de los programas de malaria en las Américas**. XLVIII informe. Washington, D. C.: OPS, sep. 1996.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Vacina antimalárica: del laboratorio al campo**. Boletín Epidemiológico. Washington: OPS, v. 15, n. 1, mar. 1994.
- PASSOS, A. D. C., OSANAI, C. H., REYES, S. Resistência *in vivo* do *Plasmodium falciparum* às 4-aminoquinaleínas e à associação sulfadoxina-pirimetamina. II- Estudo de Imperatriz, Maranhão, 1983-1984. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 20, n. 2: 109-13, jun. 1987.
- PUKRITTAYAKAMEE, S., WHITE, N. J., CLEMENS, R. *et al.* Activation of the coagulation cascade in falciparum malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 83, n. 6, p. 762-6, 1989.

- PUKRITTAYAKAMEE, S., SUPANARANOND, W., LOOREESUWAN, S. *et al.* Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 88, n. 3, p. 324-7, 1994.
- QBC malaria diagnosis. **The Lancet**, London, v. 339, n. 8805, p. 1022-3, Apr. 1992.
- RADLOFF, P. D., PHILIPPS, J. NKEYI, M. *et al.* Atovaquone and proguanil for *Plasmodium falciparum* malaria. **The Lancet**, London, v. 347, n. 9014, p. 1511-4, jun. 1996a.
- RADLOFF, P. D., PHILIPPS, J., NKEYI, M. *et al.* Arteflene compared with mefloquine for treating *Plasmodium falciparum* malaria in children. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 55, n. 3, p. 259-62, sep. 1996b.
- RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M. Antiprotozoal drugs. In: _____. **Pharmacology**. 3. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995. p. 762.
- REY, L. Os Plasmódios e a Malária: II. A Doença. In: _____. **Parasitologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992a. p. 298-313.
- REY, L. Os Plasmódios e a Malária: Ecologia e Epidemiologia. In: _____. **Parasitologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992b. p. 315-27.
- REY, L. Os Plasmódios e a Malária: Os Parasitos. In: _____. **Parasitologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992c. p. 286-97.
- REYES, S., PASSOS, A. D. C., OSANAI, C. H. Resistência "in vivo" do *Plasmodium falciparum* às 4-aminoquinaleínas e à associação sulfadoxina-pirimetamina estudo de Porto Velho, Rondônia, 1983. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 18, n. 3, p. 175-81, 1985.
- RICKMAN, L. S., LONG, G. W., OBERST, R. *et al.* Rapid diagnosis of malaria by acridine orange staining of centrifuged parasites. **The Lancet**, London, v. 1, n. 8629, p. 68-71, 1989.
- RINGWALD, P., PEYRON, F., VUILLEZ, J. P. *et al.* Levels of cytokines in plasma during *Plasmodium falciparum* malaria attacks. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 29, n. 9, p. 2076-8, Sep. 1991.
- SALAKO, L. A., WALKER, O., SOWUNMI, A. *et al.* Artemether in moderately severe and cerebral malaria in Nigerian children. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, MC, v. 88, sup. 1, p. 13-5, 1994a.
- SALAKO, L. A., GUIGUEMDE, R., MITTELHOLZER, M. -L. *et al.* Ro 42-1611 in the treatment of patients with mild malaria: A clinical trial in Nigeria and Burkina Faso. **Tropical Medicine and Parasitology**, v. 45, n. 3, p. 284-7, 1994b.

- SANTOS, E. O., LOUREIRO, E. C. B., JESUS, I. M. *et al.* Diagnóstico das condições de saúde de uma comunidade garimpeira na Região do Rio Tapajós, Itaituba, Pará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 212-25, abr./jun. 1995.
- SEN, R., TEWARI, D., SEHGAL, P. K. *et al.* Clinico-haematological profile in acute and chronic *Plasmodium falciparum* malaria in children. **Journal of Communicable Diseases**, Delhi, v. 26, n. 1, p. 31-8, 1994.
- SEVERO, V., SEVERO, M. M. S., BEHAR, P. R. *et al.* Perfil laboratorial do paciente malárico. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 67, n. 4, p. 141-53, out. 1994.
- SILVA, A. R., CARNEIRO, E. W. B., SANTOS, H. J. Resposta aos plasmódios humanos aos antimaláricos na Ilha de São Luiz, Estado do Maranhão, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 139-46, mai./jun. 1984.
- SILVA, E. B., SAMPAIO, M. Z. M., SAMPAIO, L. S. *et al.* Tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* com artemisinina por via parenteral experiência com 59 casos tratados no Instituto de Medicina Tropical de Manaus (IMTM). In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 29. Fortaleza, 1993. **Resumos**. Fortaleza: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1993. p. 127.
- SILVA, J. R. Terça maligna "cloroquino-resistente"- uma séria ameaça ao "Hinterland" brasileiro. **Tribuna Médica**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 160, p. 2-6, 1961.
- SILVA, J. R., LOPES, P. F. A., MORTEO, R. *et al.* Resistência do *Plasmodium falciparum* à ação da cloroquina. **O Hospital**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 5, p. 581-94, 1961.
- SILVA, R. S. U., CALVOSA, V. S. P., PINTO, A. Y. N. *et al.* Derivados da artemisinina no tratamento de malária falciparum e mista em Belém, 1992. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 29. Fortaleza, 1993. **Resumos**. Fortaleza: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1993. p. 126.
- SILVA, R. S. U., DE SOUZA, J. M., PINTO, A. Y. N. *et al.* Papel do artesunato em comprimidos no trabalho da FNS-CR do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 27, sup. 1, p. 271, 1994.
- SIMPLÍCIO, P. G., GUIMARÃES, R. F. **Estudo comparativo do uso do artesunato EV combinado a halofantrine oral em dose padrão (em diferentes esquemas) em pacientes com malária falciparum**. Belém: UFPA, 1993 [Trabalho de conclusão de curso de medicina da UFPA].

- SOMO-MOYOU, R., MITTELHOLZER, M.-L., SORENSON, F. *et al.* Efficacy of Ro 42-1611 (arteplene) in the treatment of patients with mild malaria: A clinical trial in Cameroon. **Tropical Medicine and Parasitology**, Stuttgart, v. 45, n. 3, p. 288-91, 1994.
- SOUZA, J. M. A phase I clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 61, n. 5, p. 809-14, 1983a.
- SOUZA, J. M. A phase II clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 61, n. 5, p. 815-20, 1983b.
- SOUZA, J. M., ABDON, N. P., NUNES, E. Halofantrine for falciparum malaria treatment - a new hope for areas like Amazonia. In: International Congress on Malaria and Babesiosis. 4. Rio de Janeiro, 1991. **Resumos**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Resumo n. 6.33.
- SOUZA, J. M. *P. falciparum* strain resistance to drugs. New drug trials. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 34, sup. 9, p. S10-S15, abr., 1992.
- SOUZA, J. M., SHETH, U. K., DE OLIVEIRA, R. M. G. *et al.* An open, randomized, phase III clinical trial of mefloquine and of quinine plus sulfadoxine + pyrimethamine in the treatment of symptomatic falciparum malaria in Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 63, n. 3, p. 603-9, 1985.
- TADA, M. S., CAMARGO, L. M. A., SALCEDO, J. M. V. *et al.* Estudo comparativo entre o halofantrine e o quinino mais tetraciclina no tratamento da malária falciparum. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, n. 29, sup. 1, 1996. Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 32. p. 180.
- TOSTA, C. E. Imunologia da malária. In: TOSTA, C. E. *et al.* **Imunologia das infecções**. Uberaba: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro e Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba. 1992. p. 95-126.
- UCHÔA, R., COELHO, P. K. P., MIRANDA, R. *et al.* Artemisinina em esquemas alternativos no tratamento da malária falciparum, Marabá-PA, 1994-1995. In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 31. São Paulo, 1995. **Resumos**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1995a. p. 160.
- UCHÔA, R., VELOSO, M. C., DE SOUZA, J. M. Halofantrine em pacientes da Amazônia e avaliação dos efeitos colaterais. **Skopia médica**, Rio de Janeiro, especial ed., p. 19-22, 1995b.

- VANIJANONTA, S., CHANTRA, A., PHOPHAK, N. *et al.* Therapeutic effects of chloroquine in combination with quinine in uncomplicated falciparum malaria. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 90, n. 3, p. 269-75, 1996.
- VILLALOBOS, J. M., CAMARGO, L. M. A., BRAGA, F. V. *et al.* Avaliação da eficácia do artesunato no tratamento da malária falciparum. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 27, supl.1, p. 63, 1994.
- WALKER, A. J., LOPEZ-ANTUÑANO, F. J. Response to drugs of South American strains of *Plasmodium falciparum*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 62, n. 5, p. 654-67, 1968.
- WEIDEKAMM, E., DUMONT, E., JAQUET, C. Tolerability and pharmacokinetics of Ro 42-1611 (arteplene) in man. **Tropical Medicine and Parasitology**, Stuttgart, v. 45, n. 3, p. 278-83, 1994.
- WHITE, N. J. The Treatment of Malaria. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 11, p. 800-6, Sep. 1996.
- WHITE, N. J., WALLER, D., CRAWLEY, J. *et al.* Comparison of artemether and chloroquine for severe malaria in Gambian children. **The Lancet**, London, v. 339, n. 8789, p. 317-21, Feb. 1992.
- WOODRUFF, A. W., ANSDELL, V. E., PETTITT, L. E. Cause of anaemia in malaria. **The Lancet**, London, v. 1 n. 8125, p. 1055-7, May 1979.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Division of Control of Tropical Diseases. **Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travellers**. Report of an Informal Consultation. Geneva, 18-21, sep., 1995a. 97 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Vector control for malaria and other mosquito-borne diseases**. Geneva: WHO, 1995b. p. 1-3.
- YOUNG, M. D., MOORE, D. V. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 10, n. 3, p. 317-20, 1961.



