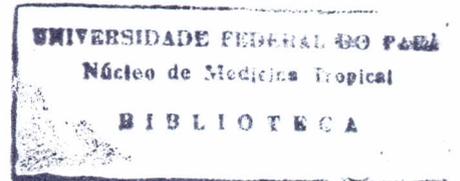


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
INSTITUTO EVANDRO CHAGAS



NAGIB PONTEIRA ABDON

NOVA PROPOSTA DE TRATAMENTO PARA
MALÁRIA POR *Plasmodium vivax*

BELÉM - PARÁ
1997

616.9362098115
A135m
DIS
ex. 1

NAGIB PONTEIRA ABDON

**NOVA PROPOSTA DE TRATAMENTO PARA
MALÁRIA POR *Plasmodium vivax***

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

G16-9362098115
A135m
D15
24.2

**BELÉM - PARÁ
1997**

Abdon, Nagib Ponteira

Nova proposta de tratamento para malária por *Plasmodium vivax*.
Belém, 1997.

93 p.: il.

Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) Universidade
Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical.

1. Malária – Tratamento. I. Universidade Federal do Pará. II.
Título.

CDD: 616.9362.061

CLASS. 626.9362061
CUTTER A 235
TOMBO 36 13/6/00

NAGIB PONTEIRA ABDON

**NOVA PROPOSTA DE TRATAMENTO PARA
MALÁRIA POR *Plasmodium vivax***

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

Presidente: Dr. José Maria de Souza

Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas

1º) Examinador : **Antônio Rafael da Silva**
Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Universidade Federal do Maranhão

2º) Examinador : **Manoel Barbosa de Resende**
Universidade Federal do Pará

3º) Examinador : **Habib Frahia Neto**
Instituto Evandro Chagas - Parasitologia

Conceito: Excelente

*Aplica o teu coração ao ensino, e os teus ouvidos às
palavras do conhecimento. (Prov. 23, 12)*

*A todas pessoas que sofrem com a malária por **P. vivax** por não receberem um diagnóstico precoce e um tratamento correto.*

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo que sou até hoje.

Aos meus pais Nagib e Lucila (in memoriam), pelo amor, formação, apoio e incentivo.

Aos meus filhos Nilo, Camila e Carime, pelo amor, carinho e orgulho.

A Josi, pela luta e companheirismo.

Aos meus irmãos, pela consideração e respeito.

Ao grande amigo Prof. Dr. José Maria de Souza, pelos seus ensinamentos e por ter sido um verdadeiro mestre na minha trajetória.

A coordenadora do curso de Mestrado em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, Profª Drª Ermelinda Moutinho da Cruz, pela responsabilidade e competência em conduzir este curso, apesar das dificuldades para sua execução.

A coordenação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará Dr. José Ângelo Barleta Crescente e Drª Maria da Conceição N. Pinheiro, pela compreensão e concessão para realização deste trabalho.

Ao Diretor do Instituto Evandro Chagas Dr. Jorge Fernando Soares Travassos da Rosa, pela estima e consideração para execução desta dissertação.

Ao Diretor do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade do Estado do Pará, pela liberação para realização deste estudo.

Aos colegas do curso de Mestrado em Medicina Tropical Ana Yecê, Ana Ventura, Eliete, Erika, Judith, Paulo e Vânia, pelo espírito fraternal que esteve presente durante esta jornada.

A colega Rita Uchôa, pela sua competência e bom senso, ao realizar análise estatística e digitação de parte deste estudo.

A colega Ana Ventura pela valiosa colaboração na tradução dos artigos.

A todos que fazem parte do programa de malária do Instituto Evandro Chagas, principalmente aos microscopistas e guardas de endemias pela dedicação e competência para a confecção deste trabalho.

A todos os Professores do curso de Medicina Tropical, em especial ao Prof. Dr. Habib Frahia Neto, pelas informações prestadas.

A bibliotecária do Núcleo de Medicina Tropical, Graça Sampaio, pela orientação das referências bibliográficas.

Ao Raimundo Nonato Costa dos Santos, pela colaboração importante na localização de informações bibliográficas e das atenções sempre prontas das Sras. Nazaria Higashi e Glads Diniz Marins, da biblioteca do Instituto Evandro Chagas.

Ao serviço de Patologia Clínica do Instituto Evandro Chagas, pela realização dos exames complementares.

A Sra. Ivete Noronha pela correção morfossintaxe deste estudo.

A Sra. Ruth Andrioli, pelos serviços de secretaria e localização das fichas dos pacientes.

Ao Rui Guilherme Pereira e Raimundo Negrão pelos serviços de reprografia.

Aos pacientes que fizeram parte deste estudo, que compreenderam e corresponderam as expectativas, para que pudéssemos alcançar o objetivo desejado.

SUMÁRIO

	LISTA DE ABREVIATURAS	
	LISTA DE ILUSTRAÇÕES	
	RESUMO	
	ABSTRACT	
1	INTRODUÇÃO	14
1.1	TRANSMISSÃO E CICLO EVOLUTIVO	15
1.2	EPIDEMIOLOGIA	17
1.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	20
1.4	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	21
1.5	MEDIDAS DE CONTROLE	22
1.6	TRATAMENTO	23
1.7	TRATAMENTO REDUZIDO	31
1.8	RESISTÊNCIA DO <i>P.vivax</i> À CLOROQUINA	33
1.9	JUSTIFICATIVA	33
1.10	OBJETIVOS	35
1.10.1	Objetivo geral	35
1.10.2	Objetivos específicos	35
2	CASUÍSTICA E MÉTODOS	36
2.1	ÁREA DE ESTUDO	36
2.2	TIPO DE ESTUDO	36
2.2.1	Critérios de inclusão	36
2.2.2	Critérios de exclusão	37
2.2.3	Esquemas terapêuticos	37
2.3	DEFINIÇÕES	38
2.3.1	Febre	38
2.3.2	Calafrio e Cefaléia	38
2.3.3	Tríade sintomática	38
2.3.4	Cura clínica	39
2.3.5	Cura parasitológica	39
2.3.6	Cura radical	39
2.3.7	Recaída	39
2.3.8	Reinfecção	39
2.3.9	D0 (dia zero), D1, D2, Dn	39
2.3.10	Esquizonticida sangüíneo	40
2.3.11	Esquizogonia eritrocitária	40
2.3.12	Efeito colateral ou adverso	40
2.3.13	Tolerância	40
2.3.14	Toxicidade	40
2.3.15	Área Metropolitana de Belém	41
2.3.16	Valores normais para exames complementares	41
2.3.16.1	Hemácias	41
2.3.16.2	Hemoglobina	41
2.3.16.3	Hematócrito	41
2.3.16.4	Bilirrubina total e indireta	41
2.4	METODOLOGIA	42
2.4.1	Pacientes	42

2.4.2	Dados clínico-epidemiológicos	42
2.4.3	Dados laboratoriais	42
2.4.3.1	Parasitoscopia	42
2.4.3.2	Exames complementares	43
2.4.4	Recuperação dos casos	44
2.5	MÉTODOS ESTATÍSTICOS	44
3	RESULTADOS	46
3.1	DADOS PESSOAIS E BIOMÉTRICOS	46
3.2	LOCAL PROVÁVEL DA TRANSMISSÃO E PASSADO MALÁRICO	47
3.3	AVALIAÇÃO CLÍNICA	48
3.3.1	Aspectos gerais	48
3.3.2	Sintomatologia inicial	49
3.3.3	Desaparecimento da tríade sintomática da malária.	50
3.4	EFEITOS COLATERAIS OU ADVERSOS	51
3.5	AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA	52
3.6	NEGATIVAÇÃO DA PARASITEMIA ASSEXUADA	53
3.7	EXAMES COMPLEMENTARES	54
3.7.1	Eritrograma	55
3.7.1.1	Número de hemácias	56
3.7.1.2	Hematócrito	57
3.7.1.3	Hemoglobina	58
3.7.2	Bilirrubinas	59
3.7.2.1	Bilirrubina total	59
3.7.2.2	Bilirrubinas direta e indireta	60
3.7.3	Urinálise	63
3.8	RESPOSTAS TERAPÊUTICAS	64
4	DISCUSSÃO	66
5	CONCLUSÕES	80
6	SUGESTÕES	81
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
	ANEXO 1	92

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP / I.E.C. - Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas

cm - centímetros

DDT - Dicloro-Difenil-Tricloreto

F.N.S. - Fundação Nacional de Saúde

g / dL - grama por decilitro

G6PD - Glicose - 6 - Fosfato - Desidrogenase

IMT - AM - Instituto de Medicina Tropical do Amazonas

jan - janeiro

mg - miligramas

mg / kg - miligramas por quilograma

mg / % - miligramas por cento

mm³ - milímetro (s) cúbico (s)

mar - março

OMS - Organización Mundial de la Salud

OPAS - Organización Panamericana de la Salud

PAHO - Pan American Health Organization

WHO - World Health Organization

µg / L - microgramas por Litro

χ² - Qui-quadrado

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	TÍTULO	pág.
Gráfico 1	Quadro clínico dos 120 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos a três esquemas terapêuticos diferentes, Belém-Pará, 1994-1995.	50
Gráfico 2	Parasitemia assexuada inicial dos 120 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três diferentes esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	53
Gráfico 3	Média do número de hemácias em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com o esquema I, Belém-Pará, 1994-1995.	56
Gráfico 4	Média dos níveis de hematócrito em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com esquema I, Belém-Pará, 1994-1995.	57
Gráfico 5	Média dos níveis de hemoglobina em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com esquema I, Belém-Pará, 1994-1995.	58
Gráfico 6	Média dos níveis de bilirrubina indireta em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com esquema I, Belém-Pará, 1994-1995.	61
Gráfico 7	Média dos níveis de bilirrubina indireta em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com esquema II, Belém-Pará, 1994-1995.	62
Gráfico 8	Média dos níveis de bilirrubina indireta em D0 e D7 de 34 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com esquema III, Belém-Pará, 1994-1995.	63
Tabela 1	Dados pessoais e biométricos dos 120 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	47
Tabela 2	Passado malárico dos 120 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	48

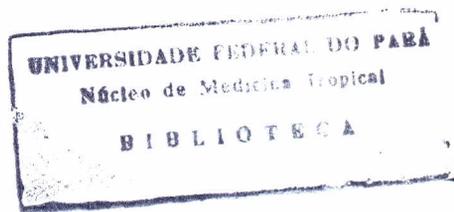
	TÍTULO	pág.
Tabela 3	Desaparecimento da tríade malárica (febre, calafrios e cefaléia) em 110 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	51
Tabela 4	Efeitos adversos registrados nos 120 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	52
Tabela 5	Desaparecimento da parasitemia assexuada nos 120 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	54
Tabela 6	Análise dos exames complementares em D0 e D7 de 106 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	55
Tabela 7	Eritrograma de 106 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	59
Tabela 8	Alterações observadas nos exames de urina em D0 de 106 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	64
Tabela 9	Respostas terapêuticas observadas nos 120 pacientes com malária por <i>P. vivax</i> submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.	65

RESUMO

Recaídas que podem ocorrer com o tratamento convencional de longa duração para malária por *P. vivax* e são em parte devido a parcial adesão do paciente. Portanto a utilização de esquemas terapêuticos de curta duração é capaz de proporcionar melhor acompanhamento do caso e ao mesmo tempo manter a eficácia, ser de boa tolerância e praticamente isento de efeitos adversos. O presente trabalho foi desenvolvido no Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas, em Belém do Pará, no período de julho de 1994 a junho de 1995. O estudo caracterizou-se por ser aberto, comparativo, prospectivo e randomizado. Participaram aqueles com idade superior a 12 anos, de ambos os sexos e que pudessem permanecer em Belém até o final do controle. Todos procederam da Amazônia, sendo que o Pará foi o responsável pela maioria dos casos (85,8%) e a área metropolitana de Belém contribuiu com 39,2 %, equivalente a autoctonia. A amostra foi composta de 120 pacientes, os quais foram alocados em 3 diferentes esquemas, cada um com 40 participantes, conforme a seguinte distribuição: esquema I - fosfato de cloroquina, comprimidos contendo 150 mg de substância base - 25 mg / kg como dose total, dividida em 3 dias, sendo 10 mg / kg de peso corporal no primeiro dia; 7,5 mg / kg no segundo e terceiro dias, associada ao fosfato de primaquina, comprimidos contendo 15 mg de substância base - 0,25 mg / kg / dia, por 14 dias; esquema II - fosfato de cloroquina, comprimido contendo 150 mg de substância base - 10 mg / kg, dose única, associada ao fosfato de primaquina comprimidos contendo 15 mg de substância base - 0,50 mg / kg / dia, por 7 dias; esquema III - fosfato de cloroquina, comprimidos contendo 150 mg de substância base - 10 mg / kg, dose única, associada ao fosfato de primaquina comprimidos contendo 15 mg de substância base - 0,50 mg / kg / dia, por 5 dias. A medicação foi administrada por via oral, sob supervisão médica, sendo todos os pacientes tratados em regime ambulatorial. O diagnóstico clínico fundamentou-se na história, epidemiologia e exame físico do paciente, enquanto o encontro do hematozoário, plasmódio, através da gota espessa, confirmou o caso de malária. As respostas terapêuticas aos 3 esquemas foram satisfatórias, com percentual de cura acima dos 80%, sendo que o esquema II, não permitiu recaídas. O desaparecimento da tríade sintomática ocorreu no máximo em até 96 horas, e a negatificação da parasitemia assexuada em até 72 horas, para os três diferentes esquemas de tratamento. Os efeitos colaterais foram mínimos e efêmeros. Não se observou toxicidade, mesmo com doses duplicadas de primaquina.

ABSTRACT

Relapses that may occur with long standard treatment of vivax malaria might be in part due to an incomplete patient compliance. Therefore, the employment of short treatment schemes leading to a better patient compliance, and the same time having efficacy, tolerance and minimal or none adverse reactions is a matter of serious concern. In order to attain this objective, between July, 1994 to June, 1995, an open, comparative, prospective and randomized study was made in the attendance outpatient unit of Malaria Program of Evandro Chagas Institute, in Belém, Pará State. Just patients aged up to 12 years, from both sexes, which stayed in Belém during all the period control were enrolled. All patients were from Amazon Region, being the great majority of them from Pará (85.8%). Autochthonous cases from the metropolitan area of Belém represented 39.2% of the sample. In this study, 120 patients were divided into 3 groups of 40 patients according to the following therapeutic schemes: Scheme I - chloroquine phosphate tablets with 150 mg of base substance in a total dose of 25 mg / kg / day for 3 days, that is, 10 mg / kg / day in the first day, 7.5 mg / kg / day in the second and third day, plus primaquine phosphate tablets with 15 mg of base substance in a dose of 0.25 mg / kg / day for 14 days. Scheme II - chloroquine phosphate tablets with 150 mg of base substance, 10 mg / kg in a single dose plus primaquine phosphate tablets with 15 mg of base substance in a dose of 0.50 mg / kg / day for 7 days. Scheme III - chloroquine phosphate tablets with 150 mg of base substance, 10 mg / kg in a single dose plus primaquine phosphate tablets with 15 mg of base substance in a dose of 0.50 mg / kg / day for 5 days. Drugs were administered orally, under medical supervision to all outpatients. Clinical diagnosis was based upon history, epidemiology and physical examination of patients, while the laboratory finding of the hematozoa plasmodium in a thick blood film established the definitive malaria diagnosis. All 3 therapeutic schemes were effective, with a cure rate up to 80%. In the II therapeutic scheme, relapses were not observed. The disappearance of malarial symptoms occurred until 96 hours of treatment, while the asexual parasitaemia clearance occurred until 72 hours, considering all 3 therapeutic schemes. When present, adverse reactions were observed in a short period of time. Even in the cases of primaquine in double dose, there were no toxicity.



1 INTRODUÇÃO

A malária é a mais antiga e mais conhecida das doenças parasitárias que acometem o homem, pois Hipócrates, descreveu seus sintomas clínicos 400 anos antes da era cristã, permanecendo até hoje como a maior e a mais expressiva das endemias brasileiras. Todos os agentes da malária, tanto humana quanto de outros mamíferos, pertencem ao grupo dos protozoários do gênero *Plasmodium*, família *Plasmodidae*, sub-ordem *Haemosporina*, ordem *Eucoccidiida*, sub-classe *Coccidia*, classe *Coccidiida* e filo *Apicomplexa* (Lainson, 1992).

Há quase 100 espécies de *Plasmodium*, porém, apenas quatro habitualmente parasitam o homem: *P. falciparum* (Welch, 1897), *P. vivax* (Grassi e Feletti, 1890), *P. malariae* (Laveran, 1881) e *P. ovale* (Stephens, 1922) (Pessôa & Martins, 1977; Ferreira & Alvarado, 1991; Rey, 1991).

A introdução do *P. vivax* e do *P. malariae* nas Américas, possivelmente ocorreu por intermédio dos imigrantes da Ásia, e a do *P. falciparum* através de escravos traficados da África (Bruce-Chwatt, 1980a).

O *P. falciparum* está presente nas regiões tropicais, com certo predomínio no continente africano e sudeste da Ásia (Molineux, 1988); já o *P. vivax* é a espécie mais difusamente encontrada ocorrendo em áreas tropicais e temperadas; por sua vez o *P. malariae* é encontrado com menor frequência nos mesmos locais onde aparece o *P. falciparum*; e o *P. ovale* tem sua distribuição limitada ao continente africano (Pessôa & Martins, 1977; Rey, 1991).

1.1 TRANSMISSÃO E CICLO EVOLUTIVO

A malária é produzida como resultado da interação de fatores de natureza biológica, ambiental, sócio-econômica e cultural. O parasita, o mosquito transmissor e o homem constituem-se nos elementos primários da transmissão (Tauil, 1997).

As precárias condições de moradia e os obstáculos à borrifação domiciliar com DDT (dicloro-difenil-tricloreto), são causas importantes na manutenção e na transmissão da doença (Frahia & Britto, 1983).

A transmissão da doença ocorre de forma natural pela presença do vetor do gênero *Anopheles*. Aproximadamente 400 espécies estão distribuídas pelo mundo, entretanto somente 60 são reconhecidas como vetores dos parasitas de malária (Consoli & Oliveira, 1994). Assim mosquitos do gênero *Anopheles* são os únicos transmissores de malária humana (Bustamante, 1957; Bruce-Chwatt, 1980b).

Nas Américas, excetuando-se nosso País, os principais vetores são o *A. darlingi*, que pode ser encontrado desde o México até a Argentina (Suarez *et al.*, 1991); o *A. aquasalis*, detectado no Canadá até Costa Rica e Panamá (Consoli & Oliveira, 1994); *A. albimanus* distribuído pelo México, Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicarágua, Panamá, Colômbia, República Dominicana e Equador (OPAS, 1996); *A. nuneztovari*, potente transmissor na Colômbia e Venezuela (Frahia & Britto, 1983) e o *A. bellator* que é importante transmissor nas Guianas, Trinidad e Leste da Venezuela (Consoli & Oliveira, 1994).

No Brasil, as mais importantes espécies transmissoras de malária são o *A. darlingi*, que é amplamente distribuído, sobretudo na Amazônia (Tauil, 1984; Arruda *et al.*, 1986; Deane 1986; Klein *et al.*, 1991); o *A. aquasalis*, que ocorre desde o

litoral de São Paulo até o Amapá (Deane, 1948; Faran, 1981); o *A. albitarsis* que é encontrado em todos os Estados brasileiros (Rosa Freitas, 1989) e os *A. bellator* e *A. cruzzi*, responsáveis pela transmissão esporádica nos Estados do Sul, principalmente, São Paulo, Paraná e Santa Catarina (Deane *et al.*, 1948; Branquinho *et al.*, 1996).

Importância: O *A. gambiae* foi introduzido no nordeste do Brasil por volta de 1930, ocasionando uma das mais graves epidemias de malária registrada no Brasil, tendo sido erradicado em 1940 (Marques & Cardenas Gutierrez, 1994).

Mecanismos de transmissão: Existem também outros mecanismos pelos quais pode ocorrer a transmissão da malária, embora menos freqüentes, como é o caso das transfusões de sangue, cujo material encontra-se infectado; acidente de laboratório (sobretudo no preparo de lâminas); usuários de drogas injetáveis; reutilização de estiletes, e a transmissão transplacentária (Boulos, 1991; Tauil, 1997).

Os plasmódios apresentam um ciclo biológico complexo, que envolve um hospedeiro vertebrado (homem) e um invertebrado (mosquito). Durante o repasto sangüíneo a fêmea do anofelino infectada lança os esporozoítos na corrente circulatória do homem, que alcançando o fígado, invadem as células parenquimais, e por reprodução assexuada, denominada esquizogonia tecidual, liberam merozoítas hepáticos, os quais saem do fígado e vão invadir as hemácias (Gilles, 1993; Waters, 1994; Ferreira, 1997). Entretanto, alguns merozoítas do *P. vivax* e *P. ovale*, podem persistir no fígado em forma latente por semanas, meses e anos (Gogswell, 1983). Esta forma latente denominada de hipnozoíto (Krotoski, *et al.*, 1980; Hollingdale, *et al.*, 1985) é responsável pelo fenômeno da recaída observada no *P. vivax* e *P. ovale*. Portanto a recaída se constitui no reaparecimento das formas

eritrocitárias que tinham sido eliminadas completamente por ocasião da terapêutica, sem que o indivíduo retorne à área de transmissão. Relatos são feitos no Brasil mostrando que as recaídas sobrevivem até noventa dias após a infecção primária (Boulos, 1991; Silva *et al.*, 1989).

A fase sexuada ocorre no mosquito anofelino, que é o hospedeiro invertebrado e definitivo. A fêmea do mosquito ao alimentar-se capta os gametócitos presentes no sangue do homem infectado. No tubo digestivo dos insetos, os microgametócitos (gametas masculinos) sofrem exflagelação e vão fecundar os macrogametócitos (gametas femininos), por reprodução sexuada, dita esporogonia, originando uma célula germinativa (zigoto), que após 12 a 24 horas, torna-se móvel, transformando-se em oocineto, que posteriormente evolui para oocisto, se divide e libera os esporozoítos que irão para glândula salivar do mosquito, completando assim o ciclo (Rey, 1991).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Sendo um dos mais importantes problemas de saúde pública, a malária ocorre em mais de 100 países, sobretudo naqueles considerados em desenvolvimento, causando doença bem caracterizada clinicamente. A incidência da doença no mundo está em torno de 120 milhões de casos clínicos por ano (PAHO, 1992). Devido falhas no sistema de notificação compulsória particularmente em áreas com elevada endemicidade, torna-se difícil obter informações exatas sobre o número de casos de malária no mundo. Estima-se que ocorram anualmente trezentos milhões de infecções (WHO, 1993). Cerca de 90% dos casos anuais

ocorrem no continente africano onde permanece o maior foco de malária do mundo com alta morbidade e mortalidade, cujas estimativas apontam que a malária é responsável por 2 milhões de morte por ano e 50% desses óbitos ocorrem em crianças menores de 5 anos de idade (WHO,1994). Na Ásia a doença é considerada endêmica, e sua situação é diferente em cada país (WHO,1992). Nas Américas, 32% da população vive em áreas apropriadas à transmissão de malária, sendo que neste continente o Brasil apresenta o maior número de casos (44,2%) (OPAS,1996).

No Brasil a malária ficou mantida sob controle desde o final dos anos 60 até a década de 70; a partir deste período a ocupação da Amazônia tornou-se intensificada devido à abertura de rodovias e criação de projetos de colonização, atraindo pessoas e conseqüentemente aumentando o número de casos da doença (Marques & Pinheiro, 1982).

As alterações provocadas nos cursos das águas e coleções hídricas, o desmatamento desorganizado, a circulação de indivíduos suscetíveis e portadoras do parasita de malária (Frahia & Britto, 1983), além da presença do anofelino em larga escala, o tipo de população no seu contexto sócio-econômico e cultural, e a exploração de minério, sobretudo do ouro em áreas de garimpo, contribuem significativamente para que a Amazônia Legal detenha a maior casuística da malária brasileira com aproximadamente 99% dos casos (Marques, 1995).

O aumento do número de casos na Amazônia é devido, principalmente, ao desenvolvimento econômico (Tauil, 1992), bem como a movimentos migratórios de colonizadores e garimpeiros que atuam na região (Motta, 1992).

Em 1994, foram registrados meio milhão de casos de malária no Brasil, provenientes em quase sua totalidade da região Amazônica, sendo que

aproximadamente 70% destes pertenceram aos Estados do Pará, Rondônia e Mato Grosso (Manual de Terapêutica de Malária, 1996). Embora, possa ocorrer casos em áreas fora da Amazônia, proporcionada por pessoas infectadas, onde a densidade anofélica é suficiente para permitir a transmissão e manter o ciclo da doença (Barata, 1995).

Com relação ao Estado do Pará, em 1992, foram registrados 147.640 casos, com predominância no Sul e no Oeste do estado, por serem regiões de garimpo e estarem em fase de crescimento (Marques, 1995).

Em Belém, em 1994, dos 1.779 casos de malária, 757 tiveram origem em municípios da área metropolitana, o que significa uma autoctonia de 42,55%, este percentual elevado provavelmente está relacionado ao problema das invasões (Souza, 1995a), pois as "casas" não apresentam as mínimas condições para que seja utilizado o inseticida (DDT) no combate ao vetor.

O histórico epidemiológico de malária no Brasil mostra que no ano de 1993 foram registrados 483.367 casos de malária no Brasil dos quais a Amazônia Legal deteve 479.133 (99,12%), e o Estado do Pará apresentou o maior número de lâminas positivas 137.195, o que corresponde a 28,38% do total de casos da malária brasileira, sendo que 60% dos 137.195 casos no Pará, foram atribuídos ao *P. vivax* (Marques, 1995).

Em 1995, o panorama epidemiológico não foi diferente, dos 564.570 casos no Brasil, o Estado do Pará apresentou o maior contingente com 185.900 casos, significando 32,92% da malária no País, e o *P. vivax* voltou a predominar no Pará com 118.574 (63,78%) casos (B. Trim. IMT-AM, jan-mar, 1997).

A situação foi semelhante no ano seguinte, 1996, onde o número de lâminas positivas no Brasil foi de 444.049, e o Estado do Pará novamente predominou com 146.334 casos o que equivale a 32,95% da malária nacional brasileira, e desses 146.334 casos, 100.137 (68,43%) foram atribuídos ao *P. vivax* (B. Trim. IMT-AM, jan-mar / 1997).

Isto mostra a magnitude epidemiológica do problema e o risco que a malária representa para a Região Norte, em particular para o estado do Pará, e até mesmo para sua capital, especificamente com relação ao *Plasmodium vivax*, que passou a ser a espécie predominante a partir de 1988, com mais de 60% da casuística brasileira (Marques, 1995).

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da malária variam conforme a espécie do plasmódio que originou a infecção e a gravidade do quadro (Meira, 1991; Ferreira & Alvarado, 1991). A principal característica clínica da malária é a crise malárica ou tríade sintomática constituída por febre, calafrios e cefaléia, estas crises se repetem de forma intermitente, guardando relação com a duração do ciclo esquizogônico e com o número de populações de plasmódios em desenvolvimento no indivíduo (Souza *et al.*, 1997). O intervalo entre uma crise e outra (apirexia), tem duração até que o ciclo esquizogônico no interior das hemácias se complete, e a regularidade das febres, está relacionada com o assincronismo das esquizogonias, que posteriormente se regularizam com o passar do tempo (Boulos, 1988). Entretanto nas infecções ocasionadas pelo *P. vivax*, os paroxismos febris repetem-se por uma

ou mais semanas, tornando-se depois menos intensos, e a parasitemia assexuada diminui ou chega a negativar (Harisanuta & Bunnag, 1988). Além da tríade sintomática o paciente pode apresentar astenia, anorexia, lombalgia, artralgia, náusea, vômito, epigastralgia, diarréia, tontura e zumbido. No exame físico percebe-se palidez cutâneo-mucosa, hepatomegalia e esplenomegalia (Oliveira & Souza, 1983). Desde o século passado sabe-se que a malária habitualmente produz anemia e a explicação original é óbvia - destruição das hemácias na esquizogonia - é evidentemente o mecanismo mais importante (White, 1986). Na década de 60, ficou estabelecido que a hemólise na malária é maior do que possa ser explicado pelo grau de parasitemia surgindo um componente auto-imune para justificar a destruição das hemácias não parasitadas (Zuckerman, 1966). Na malária complicada, que é habitualmente causada pelo *P. falciparum*, podem aparecer alterações neurológicas, renais, hepáticas, pulmonares; distúrbios metabólicos; e da coagulação (Gilles, 1995; OMS, 1989).

1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O método da gota espessa desenvolvido por Ross em 1903, é o mais usado para o diagnóstico da malária. Consiste na desmembramento, permitindo com isso melhor identificação do parasita, depois cora-se pelo Giemsa, e faz-se a contagem por microlitros de sangue (Lopez Antuñano, 1988). É um método de fácil execução, rápido e específico, sendo necessário um microscopista bem treinado, equipamento de boa qualidade e uma preparação bem feita na lâmina (Makler & Gibbins, 1991).

1.5 MEDIDAS DE CONTROLE

No Brasil a luta anti-malárica surtiu efeito quando Oswaldo Cruz, no século XX, estabeleceu as bases para a profilaxia da doença na Amazônia, inclusive com distribuição obrigatória de medicamentos para todos os doentes e a construção de galpões telados nos acampamentos dos trabalhadores (Marques & Cárdenas Gutierrez,1994). Em 1923 foi criado o regulamento do Departamento Nacional de Saúde Pública, que previa o controle do impaludismo através do diagnóstico parasitológico dos casos suspeitos, uso de medidas antilarvárias, telagem das habitações, tratamento de doentes e inquérito epidemiológico do caso (Marques & Cárdenas Gutierrez, 1994).

Em 1943, a descoberta do DDT veio revolucionar os conceitos da luta contra a malária. A ação do inseticida contra os anofelinos adultos e seu prolongado efeito residual fizeram com que até 1970, todos os programas se apoiassem quase que exclusivamente na sua utilização (Marques & Cardenas Gutierrez,1994). Entretanto, a borrifação isoladamente não deve ser a única solução no combate contra o impaludismo.

O diagnóstico precoce, pronto atendimento, incentivo às pesquisas nos países considerados endêmicos (WHO,1993), aplicação de medidas preventivas (Sawyer, 1992), além da participação efetiva de agente de saúde da comunidade (Guiguende *et al.*, 1994), podem ser consideradas medidas importantes na redução dos gastos e diminuição dos casos de malária.

Por ser considerada uma das enfermidades humanas de maior prevalência do mundo, e atingir principalmente populações de regiões tropicais, esta nosologia conta com um vasto arsenal terapêutico.

1.6 TRATAMENTO

O tratamento da malária vem sendo utilizado ao longo dos tempos e seu início foi fundamentado em raízes e flores de diversas plantas, conhecidas vulgarmente como “árvores da febre”; a quina, de onde se extraíram seus alcalóides básicos: quinina, cinchonina, quinidina, e cinchonidina, de onde se preparavam pós e soluções para infusão venosa. Hoje são conhecidos mais de 30 isômeros produzidos pela *Cinchona quina*.

As pesquisas prosseguiram, sendo descobertos medicamentos antipalúdicos sintéticos, e o primeiro deles foi a pamaquina, que apresentou ação limitada sobre as formas assexuadas do *P. falciparum* além de toxicidade considerável, fatos que foram responsáveis pela busca de novas drogas.

Segundo Bruce-Chwatt *et al.* (1982), Kikuth, em 1932, anunciou o descobrimento realizado por Mauss e Mietzch, da atebrina (mepacrina), este fármaco embora eficaz, não demonstrou ser inócuo.

Conforme relatos de Bruce-Chwatt *et al.* (1982), Sinton e Bird, na Índia descobriram que a pamaquina podia diminuir consideravelmente os índices de recaídas do *P. vivax*, tal descoberta foi de suma importância para estudos posteriores sobre as 8-aminoquinoleínas.

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 quatro (4) do núcleo quinoleínico daria origem a uma série de compostos com propriedades antipalúdicas eficazes.

De acordo com Bruce-Chwatt *et al.* (1982), Andersag, em 1934 sintetizou dois compostos da série das 4-aminoquinoleínas chamados sontochin e resochin, entretanto os mesmos não demonstraram superioridade quando comparados com a mepacrina.

Pouco antes da II Guerra Mundial, os alemães submeteram estes dois compostos a várias provas e concluíram que o sontochin apresentava menor toxicidade. Em 1941, os franceses obtiveram amostras dos compostos e confirmaram, através de estudos, que ambos apresentavam intensa atividade antipalúdica.

A informação foi transmitida aos Estados Unidos da América, onde havia se iniciado em 1941, um amplo programa de investigações quimioterápicas. Este programa dependia de uma estreita colaboração entre os serviços das forças armadas, as instituições científicas, os laboratórios universitários e as empresas que fabricavam os produtos farmacêuticos. Os estudos quimioterápicos incluíram as provas de seleção preliminares de mais de 17.000 compostos contra vários tipos de paludismo aviário, a avaliação das características toxicológicas e farmacológicas e a avaliação final nos casos de paludismo humano feito com estudos que incluíam voluntários.

Durante o curso deste estudo coletivo e extremamente coordenado, foram encontrados vários derivados das 4-aminoquinoleínas que eram superiores a

qualquer outro medicamento. Destes, a cloroquina (resoquin) e a amodiaquina foram submetidos a extensos estudos clínicos em 1944, que definiram o resoquin como um composto antipalúdico notável, de ação terapêutica mais rápida e menos tóxico que a mepacrina ou o sontoquin. A amodiaquina tinha quase a mesma eficácia. Estes fármacos continuaram sendo os melhores compostos terapêuticos e supressivos no tratamento de malária durante mais de 25 anos.

No decorrer do programa de investigações também foram sintetizados e selecionados vários compostos da série das 8-aminoquinoleínas, dentre estas destacaram-se três antipalúdicos promissores: pentaquina, isopentaquina e primaquina. Estes 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.

Nos 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 (Brito e Pinheiro, 1954). Alguns anos depois, em 1960, estas informações foram confirmadas na Colômbia.

De acordo com relatos de Bruce-Chwatt *et al.* (1982), em 1961 Young e Moore, nos Estados Unidos, comunicaram o fracasso do tratamento com a cloroquina na cura de uma infecção causada pelo *P. falciparum* procedente da Colômbia.

Nos anos 70, houve um incremento na resistência do *P. falciparum* às 4-aminoquinoleínas (cloroquina e amodiaquina), em várias regiões do mundo e inclusive no Brasil. Isto fez com que estes fármacos, principalmente a cloroquina

passasse a ser utilizada com certa exclusividade no tratamento da malária por *P. vivax* (Souza, 1992).

Observações realizadas por Silva (1978), demonstraram que havia cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. No momento em que parecia estar progredindo bem a erradicação da enfermidade, a observação da resistência do *P. falciparum* à cloroquina constituiu um acontecimento novo e ameaçador na história da quimioterapia do paludismo.

O esquema terapêutico recomendado pelo Ministério da Saúde para o tratamento radical da malária por *P. vivax* é feito utilizando-se a cloroquina na dose de 25 miligramas por quilograma (mg / kg) de peso corporal, em dose total, dividida em 3 dias, associada à primaquina na dose de 0,25 mg/kg por dia, durante 14 dias, por via oral (Manual de Terapêutica da Malária, 1990).

A cloroquina é um antimalárico do grupo das 4-aminoquinoleínas, que atua como esquizonticida sangüíneo de ação rápida, agindo sobre as formas assexuadas de todos os plasmódios e na formas sexuadas de *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* (Bruce-Cwhatt *et al.*, 1982), sendo que o seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido. Admite-se que a droga possa agir influenciando a digestão da hemoglobina por elevar o pH intravesicular das células parasitárias, e também interfira na síntese das nucleoproteínas do parasita (Schlesinger *et al.*, 1988).

Sua ação é rápida, em geral com desaparecimento da febre após 24 horas e da parasitemia patente após 48 a 72 horas (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982).

A cloroquina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal (Manual de Terapêutica de Malária, 1996), porém o pico de concentração plasmática de 76 µg / L, tem sido observado em adultos, em média 3,6 horas após a administração,

equivalente a 300 mg de cloroquina base sob a forma de comprimidos (Gustafsson *et al.*, 1983b). Acredita-se que concentrações de $15\mu\text{g} / \text{L}$ no plasma e $30\mu\text{g} / \text{L}$ no soro (Most *et al.*, 1946; Bruce-Chwatt, 1981), são consideradas eficazes para a cura da malária por *P. vivax*. Erros na determinação da cloroquina podem ocorrer uma vez que a droga se concentra nas plaquetas, leucócitos, hemácias, bem como nos parasitas, o que pode induzir a variações de sua concentração no plasma e no soro, segundo técnicas de centrifugação e extensão da ruptura de células (Rombo *et al.*, 1985; Gustafsson *et al.*, 1983a). Com o intuito de minimizar tais erros, as concentrações de cloroquina são medidas no sangue, onde seus valores são habitualmente 6 vezes maiores do que no plasma e 3 vezes maior do que no soro (Murphy *et al.*, 1993). Portanto, é compreensível admitir que uma cloroquinemia de aproximadamente de $90\mu\text{g} / \text{L}$ eliminará todas as formas assexuadas do *P. vivax* do sangue. Esta concentração é quase sempre ultrapassada após tratamento padrão quando se utiliza $25\text{ mg} / \text{kg}$ de peso dose total de cloroquina base (Murphy *et al.*, 1993).

A maior parte da cloroquina presente no plasma e nos tecidos permanece na sua forma original. Aproximadamente 55% da droga liga-se às proteínas plasmáticas na circulação, distribuindo-se bem nos tecidos e metabolizada em sua maior parte no fígado, sofrendo degradação em dois metabólitos distintos: monodisetilcloroquina e bidisetilcloroquina (Frisk-Holmberg *et al.*, 1984). Tanto a cloroquina quanto seus metabólitos são excretados pela urina (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982). Sua eliminação é lenta, podendo persistir nos tecidos por meses ou até mesmo anos após o término da terapêutica (Adelusi *et al.*, 1982).

A biodisponibilidade oral da cloroquina é aumentada pela ingestão de alimentos (Tulpule & Krishnawamy, 1982; Lagrave *et al.*, 1985), e pode ser afetada pelo estado de saúde do paciente, sendo que no indivíduo doente com malária a biodisponibilidade da droga é menor (cerca de 70%) quando comparada ao indivíduo normal (cerca de 78 a 89%) (White *et al.*, 1988).

Os efeitos adversos da cloroquina nas doses habitualmente usadas no tratamento da malária por *P. vivax* em geral são menos comuns e menos graves do que aqueles associados com altas doses da droga e por tempo prolongado para o tratamento da artrite reumatóide (Mackenzie, 1983). Dentre os efeitos colaterais destaca-se o prurido (Ajayi *et al.*, 1989; Osifo, 1984) que tem sido assinalado com muita frequência, embora seu aparecimento não indique suspensão da droga, porém pode tornar-se tão incômodo a ponto de comprometer o tratamento, e em algumas situações são utilizados anti-histamínicos para combatê-lo (Okor, 1990). Alterações gastrointestinais também podem aparecer, principalmente se a cloroquina for administrada em jejum (Manual de Terapêutica de Malária, 1996).

A administração prolongada de grandes doses de 4-aminoquinoleínas (300 a 600 mg de substância base) durante meses ou semanas, geralmente causa efeitos secundários, como por exemplo danos oculares, do tipo neuroretinite, relacionada à grande afinidade destas drogas pelos tecidos que contêm melanina (Bruce-Cwhatt *et al.*, 1982).

O principal efeito deletério ocasionado pela ação da cloroquina sobre os olhos é a retinopatia, e as consequências produzidas mesmo após a interrupção do tratamento são imprevisíveis, irreversíveis e as lesões podem até mesmo continuar evoluindo (Ogawa, *et al.*, 1979; Easterbrook, 1988). Reumatologistas acreditam que

a dose total diária parece ser o fator mais importante na determinação da retinopatia (Mackenzie,1983), embora existam outros fatores como a dose cumulativa total, duração do tratamento e a idade do paciente (Elman *et al.*1976; Marks & Power, 1979)

A anemia aplástica esteve associada ao uso da cloroquina em 3 pacientes, sendo que dois deles desenvolveram esta anormalidade devido receberem a droga por vários meses, para tratamento de lúpus eritematoso discóide; e o terceiro paciente desenvolveu anemia aplástica 3 semanas após curto tratamento com cloroquina para malária (Nagaratnam *et al.*,1978)

Os efeitos maléficos da cloroquina no sistema nervoso central além da neuropatia são, sintomas extrapiramidais (Umez-Eronini & Eronini, 1977; Singhi *et al.*, 1977) e nistagmo (Marks,1979).

São poucas as contra-indicações para a droga salvo no caso de alguns indivíduos sensíveis que sofreram prurido intenso após o tratamento com cloroquina. Deve ser evitado seu uso em pessoas portadoras de doenças do colágeno, que tenham recebido uma grande dose cumulativa destes compostos ou compostos afins, ou quaisquer pacientes que tenham sofrido reações oftálmicas ou cutâneas após administração destes medicamentos (Bruce- Chwatt *et al.*, 1982).

Não há informações de teratogenicidade relacionada com a cloroquina, que pode ser prescrita sem risco a mulheres em idade fértil ou durante a gravidez (Wolfe & Cordero, 1985; Bruce- Chwatt *et al.*, 1982).

A primaquina foi introduzida por Elderfield em 1946 (Limongi, 1977). É utilizada por via oral para produzir cura radical e prevenir recaídas no caso de *P. vivax* e *P. ovale*, em seqüência ao tratamento com esquizonticida sangüíneo. É um

derivado 8-aminoquinoleínico, eficaz como gametocitocida contra todas as espécies de parasitas do paludismo humano, bem como atua nas formas exo-eritrocíticas primárias e latente do *P. vivax* (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982).

O mecanismo de ação da primaquina fundamenta-se em inibir a respiração mitocondrial do parasita, isto provavelmente constitui-se na base de sua ação contra as formas hepáticas primárias, latentes, e gametócitos (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982). É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, sua metabolização e excreção são extremamente rápidas, o que faz com que praticamente não seja possível detectar sequer traços da droga 24 horas depois da administração (Manual de Terapêutica de Malária, 1996). O pico de concentração plasmática ocorre em torno de 1 a 2 horas, após a ingestão, e rapidamente estes picos decrescem com uma meia vida de eliminação entre 3 a 6 horas. É metabolizada no fígado para carboxyprimaquina, distribui-se amplamente pelos tecidos corpóreos, eliminada pela urina sendo que uma pequena parte da droga é eliminada sob sua forma natural (Fletcher *et al.*, 1981)

A farmacocinética da primaquina é semelhante entre indivíduos normais e com deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD), quando a primaquina é utilizada na dose de 15 mg por dia por 14 dias, em portadores de malária por *P. vivax* (Bangchang *et al.*, 1994)

A primaquina é então administrada usualmente numa dose de 15 mg de base por dia por 14 dias (OMS, 1994 ; Souza *et al.*, 1997).

Existem situações que necessitam de maiores doses de primaquina para superar cepas resistentes do *P. vivax* (Clyde *et al.*, 1977 ; Bunnag *et al.*, 1994; Phillips *et al.*, 1996).

Os efeitos adversos, nas doses recomendadas são mínimos. Quando é utilizada em doses maiores, as manifestações tóxicas incluem anorexia, náuseas, cianose, mal estar epigástrico, dor abdominal, urina escurecida, e ocasionalmente vômitos, dor torácica difusa e astenia (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982). Podem induzir efeitos tóxicos sobre as células sangüíneas e medula óssea, que se manifestam por leucopenia, anemia, metahemoglobinemia, até supressão da atividade mielóide. Os efeitos sobre o coração e circulação sangüínea são bem menores. Em pacientes susceptíveis, as 8-aminoquinoleínas podem induzir metahemoglobinemia e anemia hemolítica. A hemólise intravascular aguda representa o risco tóxico mais grave com o uso de primaquina, especialmente nas pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), outros defeitos do metabolismo da glicose via fosfato no interior dos eritrócitos, ou algum tipo de hemoglobinopatia (Bruce-Chwatt *et al.*, 1982).

1.7 TRATAMENTO REDUZIDO

No estado do Maranhão, no período de 1980 a 1981, Silva *et al.*, em estudo comparativo envolvendo esquema clássico e esquema reduzido (cloroquina metade da dose e primaquina 1/3 da dose) obtiveram para ambos os esquemas, eficácia em torno de 96% (Silva *et al.*, 1989).

Silva, Carneiro & Santos, no biênio 1981/1982, no Maranhão, utilizaram a cloroquina em dose padrão, associada à primaquina na dose de 0,25 mg /kg/ dia, durante 5 dias, detectaram 89,8% de cura (Silva *et al.*, 1984); enquanto que Sinha, Dua & Sharma (1977), em Hadward na Índia, utilizando o mesmo esquema

terapêutico encontraram 92% de cura ; por sua vez Sharma *et al.* (1990), ainda na Índia, observaram, que a cloroquina em dose única, associada à primaquina na dose de 0,25 mg / kg / dia por 5 dias, curou 97,4% dos casos.

A partir dos primeiros resultados obtidos pelo programa de malária do Hospital Naval de Belém, quando instituído o tratamento convencional para malária vivax, é que Abdon *et al.* (1986), despertaram interesse por esquema reduzido e verificaram, a possibilidade em se alterar o tratamento clássico da malária por *P. vivax*, reduzindo-se a dose da cloroquina e diminuindo o tempo de uso da primaquina.

EM 1994, em Belém-Pará, foram avaliados por Abdon *et al.* (1994) 96 casos de malária por *P. vivax* tratados com cloroquina em dose única, com excelentes resultados, ou seja, 100% de cura.

Abdon *et al.* (1996), em Belém, demonstraram a eficácia de esquemas reduzidos quando comparados ao esquema padrão, embora os resultados tivessem sido naquela ocasião preliminares.

Outros ensaios terapêuticos "in vivo" foram desenvolvidos, em Belém por Uchôa *et al.* (1994), que apresentaram proposta terapêutica de maior operacionalidade no tratamento da malária vivax, com tratamento reduzido, cloroquina em dose única e primaquina em dose dobrada por 5 e 7 dias e por Pinto *et al.* (1995), observaram que variando-se a dose e o tempo de uso da cloroquina e da primaquina, os resultados foram animadores.

1.8 RESISTÊNCIA DO *P.vivax* À CLOROQUINA

Há relatos de poucos casos na literatura mundial, sobre a resistência do *P. vivax* à cloroquina. Alguns trabalhos realizados na Ásia, região do pacífico (Papua Nova Guiné, Ihas Salomão e na Indonésia), a respeito da provável resistência à cloroquina diante do *P. vivax*. Tais trabalhos foram descritos principalmente por Schuurkamp *et al.* (1989); Rieckmann *et al.* (1989) ; Whitby *et al.* (1989) ; Schwartz *et al.* (1991); Collignon (1991) e Murphy (1993).

Garavelli & Corti (1991), na Itália, descreveram o primeiro e até o momento o único caso de resistência do *P. vivax* à cloroquina, procedente do Brasil.

1.9 JUSTIFICATIVA

A malária produzida pelo *Plasmodium vivax*, por ser considerada benigna e autolimitada, talvez não tenha despertado interesse por parte dos estudiosos, porém, se o diagnóstico passa despercebido ou se a terapêutica for imprópria, algumas complicações poderão surgir, sobretudo aquelas relacionadas a anemia. O esquema terapêutico adotado pela Fundação Nacional de Saúde, para o tratamento radical da malária por *P. vivax*, era realizado em 14 dias. Apesar de eficaz, este esquema prolongado pode ser o responsável pelo excessivo número de casos de abandono do tratamento e conseqüentemente pelo aparecimento da recaída, sobretudo no campo. Este tratamento convencional da malária por *P. vivax* serviu de modelo para as observações preliminares na execução deste trabalho, principalmente em decorrência da constatação de que após a primeira dose da

cloroquina, os pacientes apresentavam uma redução acentuada, ou até mesmo o desaparecimento da parasitemia assexuada. Por outro lado, naqueles pacientes que abandonaram o tratamento, portanto não utilizaram a primaquina por 14 dias e retornaram ao serviço devido quadro febril, ficou constatado que a lâmina era negativa e a febre relacionava-se a outro processo infeccioso (viral). Nesses casos o acompanhamento foi feito até o final dos 180 dias, não se detectando parasitemia positiva para o *P. vivax*, o que faz pensar em cura radical mesmo com esquema de primaquina por tempo reduzido.

● Tal situação, despertou o interesse na busca de uma terapêutica ideal, de forma reduzida no combate à malária por *P. vivax*, que proporcionasse ao paciente maior adesão ao tratamento e, ao mesmo tempo, que seja de grande eficácia e tolerância, minimizando os efeitos colaterais, tendo em vista que será diminuída a quantidade de cloroquina, passando de 10 para 4 comprimidos, inclusive reduzindo o custo, e esperar que a primaquina, embora em dose dobrada, não traga nenhum malefício ao paciente.

1.10 OBJETIVOS

1.10.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia, tolerância e toxicidade em três (3) diferentes esquemas envolvidos no tratamento da malária por *P. vivax*.

1.10.2 Objetivos específicos

- a) Observar a resposta terapêutica nos 3 diferentes esquemas utilizados;
- b) Comparar o tempo necessário para o desaparecimento da tríade sintomática e da parasitemia assexuada entre os pacientes submetidos aos três esquemas terapêuticos distintos;
- c) Acompanhar o controle de cura por um período de 180 dias a partir do início do tratamento;
- d) Registrar os possíveis efeitos colaterais ou tóxicos produzidos pela primaquina em dose dobrada;
- e) Criar fundamentos para sugerir que esta forma reduzida de tratamento da malária por *P. vivax* possa futuramente ser recomendada pelo Ministério da Saúde.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 ÁREA DE ESTUDO

O presente estudo foi realizado no Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas, em Belém/PA (APM/IEC), considerado uma unidade de referência no Estado do Pará para tratamento da malária, recebendo pacientes de todo o Estado, bem como de outros Estados da região Amazônica. O APM/IEC, realiza pesquisas clínico-terapêuticas e ao mesmo tempo assistência em caráter ambulatorial.

2.2 TIPO DE ESTUDO

O estudo caracterizou-se por ser aberto, comparativo, prospectivo e randomizado (sorteio simples, obedecendo à ordem de chegada dos pacientes para inclusão nos grupos de estudo).

2.2.1 Critérios de inclusão

- Consentimento do paciente;
- Diagnóstico parasitológico confirmado para malária por *P. vivax*;
- Ambos sexos;
- Idade superior a 12 anos;
- Permanecer em Belém até o final do controle de cura (180 dias).

2.2.2 Critérios de exclusão

- Gestantes e nutrizes;
- Pacientes que utilizaram antimaláricos há pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento atual;
- Pacientes com malária mista;
- Portadores de doença crônico-degenerativa;
- Imunodeprimidos.

2.2.3 Esquemas terapêuticos

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, foram alocados em três grupos (I, II, III), cada um deles composto de 40 participantes, distribuídos de acordo com a dose dos antimaláricos a receber:

Grupo I: fosfato de cloroquina, comprimidos contendo 150 mg de substância base - 25 mg / kg como dose total, dividida em 3 dias: 10 miligramas por quilograma de peso corporal por dia (mg / kg), no primeiro dia, 7,5 mg / kg no segundo e terceiro dias, associada ao fosfato de primaquina, comprimidos contendo 15 mg de substância base - 0,25 mg / kg / dia, administrados por 14 dias seguidos, desde o primeiro dia de tratamento;

Grupo II: fosfato de cloroquina, comprimidos contendo 150 mg de substância base - 10 mg / kg / dose única, associada ao fosfato de primaquina, comprimidos contendo 15 mg de substância base - 0,50 mg / kg / dia por 7 dias seguidos, desde o primeiro dia de tratamento;

Grupo III: fosfato de cloroquina, comprimidos contendo 150 mg de substância base - 10 mg / kg / dose única, associada ao fosfato de primaquina, comprimidos

contendo 15 mg de substância base - 0,50 mg / kg / dia por 5 dias seguidos, desde o primeiro dia de tratamento.

A medicação foi administrada sob supervisão do médico responsável pelo ensaio, utilizada por via oral, sendo feita diariamente mediante o retorno do paciente por ocasião da avaliação clínico-laboratorial, durante a primeira semana. Todos pacientes foram tratados em regime ambulatorial.

2.3 DEFINIÇÕES

2.3.1 Febre: elevação da temperatura, acima de 37,5° C

37,5 a 38,0° C - grau 1

38,1 a 38,5° C - grau 2

38,6 a 39,0° C - grau 3

≥ 39,1° C - grau 4

2.3.2 Calafrio e Cefaléia

leve - grau 1

moderado - grau 2

forte - grau 3

severo - grau 4

2.3.3 Tríade sintomática

Considerou-se tríade sintomática a febre, o calafrio e a cefaléia.

2.3.4 Cura clínica

Desaparecimento dos sintomas e sinais da malária, após introdução da terapêutica.

2.3.5 Cura parasitológica

Desaparecimento da parasitemia assexuada a partir do início da terapêutica específica, até pelo menos um período de acompanhamento de 180 dias.

2.3.6 Cura radical

Cura clínica e cura parasitológica.

2.3.7 Recaída

Reaparecimento da parasitemia assexuada, sem que o paciente retorne à área de transmissão. Pode ser precoce, quando ocorre em um período inferior a 30 dias e tardia se for superior a 120 dias, sendo nos outros casos, intermediária.

2.3.8 Reinfecção

Nova infecção malárica.

2.3.9 D0 (dia zero), D1, D2, Dn

Dias de acompanhamento, sendo D0, considerado o dia inicial da terapêutica específica.

2.3.10 Esquizonticida sangüíneo

Droga que atua no esquizonte eritrocitário ou seja destrói as formas assexuadas do *P. vivax* no sangue.

2.3.11 Esquizogonia eritrocitária

Parte do ciclo do parasita onde há invasão de hemácias pelos merozoítas, sua transformação sucessivamente em trofozoítas jovens, trofozoítas maduros (formas irregulares), pré esquizontes e esquizontes. Nesta fase formam-se também os gametócitos.

2.3.12 Efeito colateral ou adverso

Qualquer sintoma ou sinal inexistente antes da administração das drogas que tenha surgido após a utilização das mesmas.

2.3.13 Tolerância

Capacidade do paciente de tolerar o uso do(s) medicamento(s) na(s) dose(s) recomendada(s) sem apresentar efeitos colaterais, e caso estes apareçam serão discretos e transitórios.

2.3.14 Toxicidade

Avaliada pelos exames complementares (hemograma, bilirrubina e urina) que ficam comprometidos, aumentando ou diminuindo suas taxas normais, causando muitas vezes estados críticos para o paciente, como é o caso da hipoglicemia ocasionada pelo quinino.

2.3.15 Área Metropolitana de Belém

Compreende os municípios de Belém (Icoaraci, Outeiro, Mosqueiro, Cotijuba), Ananindeua, Marituba, Benevides e Santa Bárbara.

2.3.16 Valores normais para exames complementares

Como se vê a seguir :

2.3.16.1 Hemácias

homens: 4.100.000 a 5.900.000/mm³ de sangue

mulheres: 3.800.000 a 5.100.000/mm³ de sangue

2.3.16.2 Hemoglobina

homens: 12,2 a 16,8 g/dL

mulheres: 11,6 a 15,6 g/dL

2.3.16.3 Hematócrito

homens: 36 a 56%

mulheres: 35 a 47%

2.3.16.4 Bilirrubina total e indireta

Total: até 1 mg/dL

Indireta: até 0,8mg/dL

2.4 METODOLOGIA

2.4.1 Pacientes

Os pacientes procuraram o programa de malária do Instituto Evandro Chagas, de forma espontânea, baseados em informações de terceiros tratados anteriormente com sucesso.

2.4.2 Dados clínico-epidemiológicos

O diagnóstico clínico epidemiológico, fundamentou-se na história clínica da doença e no exame físico tanto geral como específico. As informações referentes aos dados clínico-epidemiológicos foram anotadas em ficha apropriada (Anexo 1).

2.4.3 Dados laboratoriais

Como se explica a seguir :

2.4.3.1 Parasitoscopia

O diagnóstico do caso malárico foi estabelecido pelo encontro do hematozoário, *Plasmodium vivax*, através da técnica da gota espessa, onde na preparação da lâmina usaram-se 10 a 20 microlitros de sangue total de cada paciente espalhados em quadrado de 10 mm de lado. Após secar em temperatura ambiente foram mergulhadas rapidamente (contagem mental: 1.001), em solução de azul de metileno fosfatado para desmembramento. Depois, por imersão, enxaguadas em água tamponada e em seguida coradas pelo Giemsa, por 7 a 10

minutos. Terminada a coloração, as lâminas eram lavadas com água destilada, deixadas secar à temperatura ambiente e examinadas à microscopia óptica comum, com lente de imersão.

A quantificação de parasitas foi feita pela contagem do número de parasitas existentes por milímetro cúbico de sangue; em 100 campos microscópicos contaram-se os parasitas e o total de parasitas encontrados em 100 campos microscópicos (0,2 μ L) foi multiplicado por 5 para encontrar o número total de parasitas por mm^3 .

A lâmina era realizada diariamente até a negatização de dois exames consecutivos, seguindo-se o exame de 1 lâmina no final da primeira semana de tratamento (D7) e nos dias do controle de cura parasitológico, realizando-se uma lâmina mensal por 6 meses seguidos.

2.4.3.2 Exames complementares

Foram realizados exames complementares como eritrograma, através de contador eletrônico de células sanguíneas; dosagens da bilirrubina total e frações, por método colorimétrico; e análise da urina através de exame químico e sedimentoscopia. Tais exames foram realizados antes do início da terapêutica (D0) e no final da primeira semana em D7, sendo importantes e ao mesmo tempo servindo como parâmetros para detecção de possíveis efeitos tóxicos, principalmente aqueles relacionados à hemólise.

2.4.4 Recuperação dos casos

Os pacientes que faltavam ao controle mensal na data estabelecida, eram localizados pelos agentes de saúde (guardas de endemias da Fundação Nacional de Saúde- FNS) em suas residências e na oportunidade procedia-se a coleta de sangue para confecção da lâmina. Algumas vezes não se conseguia localizar o paciente por mudança de endereço, entretanto a vizinhança auxiliava na informação e o caso era recuperado. A maior dificuldade ocorria nos casos de deslocamento do paciente para outros Estados, tornando a busca mais laboriosa. Contudo, felizmente todos os casos foram localizados e recuperados, contando-se com o apoio dos diretores regionais e inspetores da Fundação Nacional de Saúde dos outros Estados.

2.5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

A digitação e sistematização das informações foram realizadas em banco de dados próprio, produzido em microcomputador e programa de análise de dados epidemiológicos: EPI-INFO, versão 6.04.

Dados pessoais e biométricos e parasitemia, avaliados através da análise de variância (Kruskal- Wallis).

Tempo de desaparecimento da tríade sintomática e da parasitemia, avaliados por Qui-quadrado. Efeitos colaterais, avaliados pelo Teste Exato de Fisher.

Os exames complementares inespecíficos foram avaliados pelo teste t de Student para amostras pareadas.

Tempo de recaída, avaliado pela análise de variância (Kruskal-Wallis H).

Foram considerados significantes resultados de análises cujos valores de p foram menores que 0,05.

3 RESULTADOS

A amostra foi constituída por 120 pacientes com malária por *P. vivax*, sendo 40 em cada grupo de estudo e tratados no período de julho de 1994 a junho de 1995.

3.1 DADOS PESSOAIS E BIOMÉTRICOS

O sexo masculino predominou perfazendo 62,5% do total. A faixa etária mais acometida foi entre 12 e 21 anos (35%). A média das idade foi aproximadamente de 27, 31 e 24 anos, respectivamente, para os grupos I, II e III, sendo os grupos heterogêneos quanto a esta variável (Análise de variância - Kruskal Wallis H: $p = 0,0255$).

Quanto à cor da pele 48,4 % eram faiodermas, 45,8% brancos e 5,8% negros, não sendo detectadas diferenças estatisticamente significantes na distribuição dos indivíduos nos respectivos grupos (Qui-quadrado: $p = 0,4084$); o peso corporal variou de 28 a 110 kg, sendo a média de 56,96 nos pacientes incluídos no grupo I, 63,58 nos do grupo II e 57,64 naqueles alocados no grupo III, sendo homogêneos quanto a este dado (Análise de variância - Kruskal Wallis H: $p = 0,0897$). A Tabela 1 elucida melhor tais informações.

Tabela 1 - Dados pessoais e biométricos dos 120 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

DADOS PESSOAIS E BIOMÉTRICOS	GRUPOS			VALOR DE P
	I	II	III	
Número de pacientes	40	40	40	
Sexo (% masculino)	60	65	62,5	0,8988 *
Peso corporal (kg)				
média	56,96	63,58	57,63	0,0897 **
amplitude	28-100	40-110	30-100	
Idade (anos)				
média	27	31	24	0,0255 **
amplitude	12-67	12-66	12-51	
Cor da pele (%)				
faioderma	40,0	57,5	47,5	0,4084*
branca	52,5	35,0	50,0	
negra	7,5	7,5	2,5	

* Qui-quadrado (χ^2)

** Análise de variância (Kruskal Wallis H)

Fonte: dados primários.

As profissões mais freqüentes dentre os pacientes selecionados para o estudo foram: estudantes (30%), domésticas (18,3%), comerciantes (6,7%) trabalhadores braçais (5%), autônomos (4,2%), vigilantes (4,2%) e vendedor ambulante (3,3%). O restante dos pacientes estava distribuído nas mais diversas profissões variando de médico a pedreiro.

3.2 LOCAL PROVÁVEL DA TRANSMISSÃO E PASSADO MALÁRICO

Todos os pacientes referiram como local provável de transmissão da doença a Região Amazônica, sendo que o Estado do Pará foi o responsável pela grande

maioria dos casos (85,8%), tendo a área metropolitana de Belém contribuído com 39,2% do total de casos, equivalente à autoctonia.

Quase a totalidade dos doentes (93,3%) negava episódios anteriores de malária, sendo este percentual constituído por 97,5, 90 e 92,5%, respectivamente, dos pacientes incluídos nos grupos I, II e III. Estes dados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Passado malárico dos 120 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

EPISÓDIOS PRÉVIOS	NÚMERO DE PACIENTES POR ESQUEMA			TOTAL DE PACIENTES
	I	II	III	
Não	39	36	37	112 (93,3%)
Sim	01	04	03	08 (06,7%)
TOTAL	40	40	40	120 (100,0%)

Teste Exato de Fisher: entre I e II: $p = 0,3589$; entre I e III: $p = 0,6153$; entre II e III: $p = 1,000$.

Fonte: dados primários.

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

3.3.1 Aspectos gerais

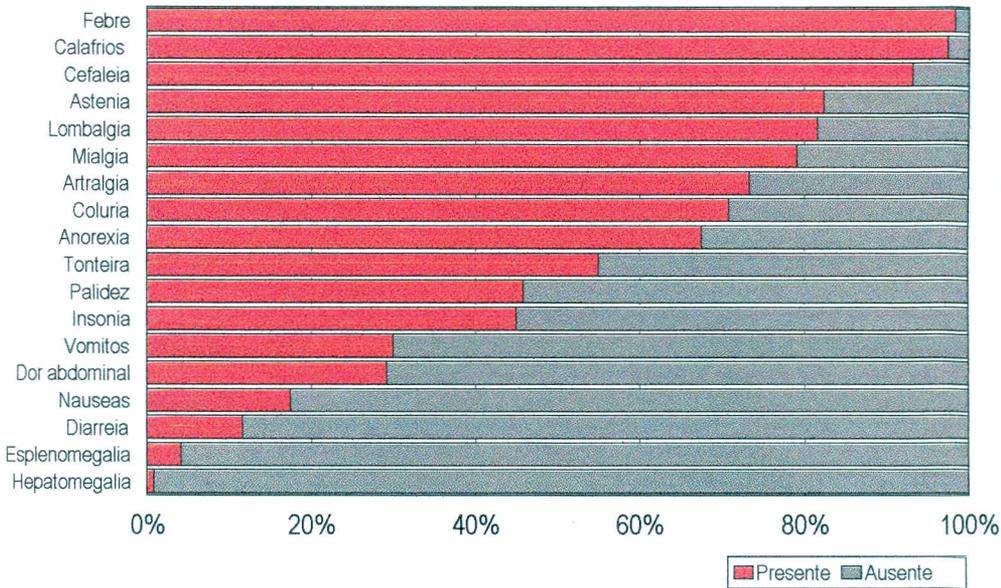
Nenhum paciente apresentou complicações, sendo todos tratados a nível ambulatorial. Em 119 pacientes (99,17%) pôde-se determinar o tempo decorrido entre o início da sintomatologia e a realização do diagnóstico no Instituto Evandro Chagas, que foi em média de 8 dias, tendo variado de 0 a 48 dias. Avaliando-se este dado por grupos de estudo, não se detectou diferenças estatisticamente significantes (Análise de variância - Kruskal Wallis H: $p = 0,9369$).

3.3.2 Sintomatologia inicial

A tríade sintomática da malária é formada por febre, calafrios e cefaléia. A febre foi o sintoma mais freqüente e referida por 98,3% dos indivíduos. Dos dois pacientes que negaram febre, um deles apresentou apenas astenia e referia ter apresentado mais de quatro episódios prévios da doença e o outro encontrava-se totalmente assintomático, porém como estava em controle de malária anterior, fez avaliação de cura pela gota espessa obtendo resultado positivo.

Os calafrios foram referidos por 97,5% e a cefaléia por 93,3% dos indivíduos. Palidez foi registrada em 55 (45,85%) e icterícia em 4 pacientes (3,33%). À palpação abdominal de 114 doentes apenas dois (1,8%) apresentaram hepatomegalia (entre 1 e 2 cm), nestes pacientes a média de tempo entre o início da sintomatologia e o início do tratamento foi de 25 dias. Cinco indivíduos (4,4%) apresentaram esplenomegalia, tendo o baço atingido proporções que variaram de 3 a 12 cm, havendo em todos, exceto em um paciente, regressão completa até o final da primeira semana a partir do início do tratamento; a média de tempo entre o início da sintomatologia e o início do tratamento nos pacientes com esplenomegalia foi de 24 dias. Os sintomas e sinais mais freqüentes podem ser observados no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Sinais e sintomas encontrados no quadro clínico dos 120 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.



Fonte: dados primários.

3.3.3 Desaparecimento da tríade sintomática da malária

Cento e dez indivíduos (91,7%) referiram a tríade (febre, calafrios e cefaléia). Em D1 (cerca de 24 horas a partir do início do tratamento) 25,5% destes estavam livres da febre, calafrios e cefaléia, em D2 (cerca de 48 horas a partir de iniciada a terapêutica específica) este percentual elevou-se para 81% e em D3 (aproximadamente 72 horas a partir de iniciado o tratamento) atingiu a quase a totalidade (98,2%), ou seja, necessitou-se no máximo de 72 horas para que a grande maioria dos pacientes estivesse assintomática quanto à tríade malárica. Todos os pacientes estavam assintomáticos quanto à tríade até no máximo com 96

horas a partir de iniciado o tratamento. Não houve diferenças estatisticamente significantes quanto à velocidade de desaparecimento destes sintomas nos pacientes alocados nos diferentes grupos do estudo conforme dados encontrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Desaparecimento da tríade malárica (febre, calafrios e cefaléia) em 110 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

DIA DE DESAPARECIMENTO DA TRÍADE MALÁRICA	ESQUEMAS			TOTAL DE PACIENTES	
	I	II	III	NÚMERO ABSOLUTO	% CUMULATIVO
D1	13	09	06	28	25,5
D2	17	20	24	61	81,0
D3	07	06	06	19	98,2
D4	00	01	01	02	100,0
TOTAL	37	36	37	110 *	100,0

Qui-quadrado- $p=0,5035$

*10 pacientes não apresentaram a tríade.

Fonte: dados primários.

3.4 EFEITOS COLATERAIS OU ADVERSOS

Em 23 pacientes houve o registro de efeitos colaterais (19,2%), não ocorrendo diferenças estatísticas significantes com relação aos pacientes incluídos nos diferentes grupos, sendo registrados em 11 pacientes do grupo I e em 6 dos grupos II e III (Qui-quadrado: $p = 0,2606$). Os efeitos adversos relatados foram: diarreia (5,8%), náuseas (5,0%), prurido (5,0%), vômitos (1,7%), epigastralgia (1,7%), tonturas (0,8%) e zumbidos (0,8%). No entanto, não houve necessidade de intervenção medicamentosa em nenhum dos casos.

Tabela 4 - Efeitos adversos registrados nos 120 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

EFEITOS COLATERAIS	% DE PACIENTES POR ESQUEMA			% DE PACIENTES
	I	II	III	
Diarréia ^a	7,5	5,0	5,0	5,8
Náuseas ^a	5,0	5,0	2,5	5,0
Prurido ^a	10,0	2,5	2,5	5,0
Vômitos ^a	2,5	0,0	2,5	1,7
Epigastralgia ^a	0,0	2,5	2,5	1,7
Tonturas ^a	0,0	0,0	2,5	0,8
Zumbidos ^a	2,5	0,0	0,0	0,8

a = não-significativo

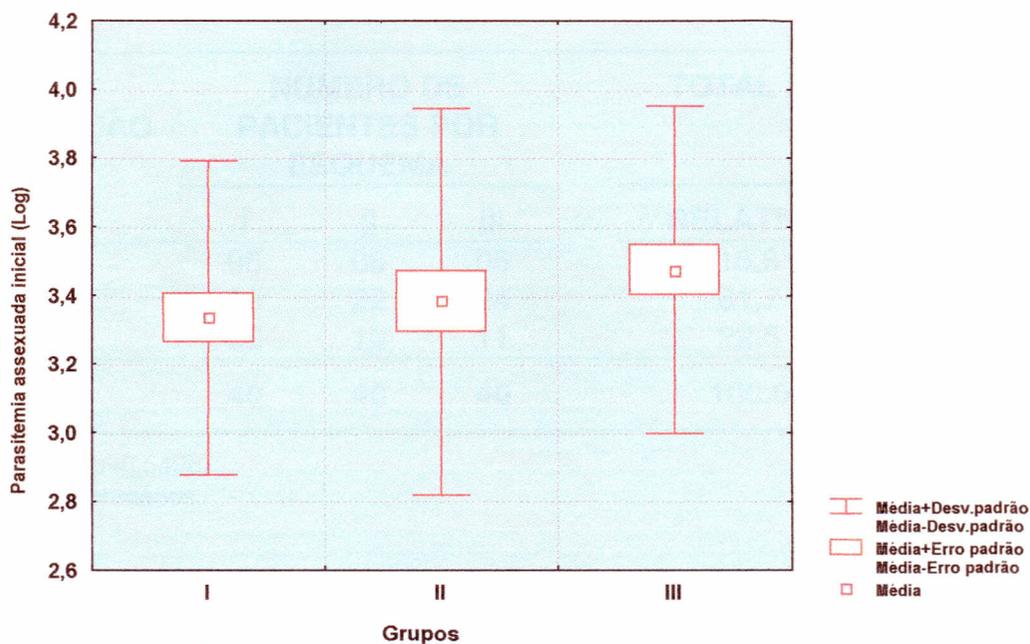
Qui-quadrado-p=0,2606

Fonte: dados primários.

3.5 AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA

A parasitemia assexuada inicial variou de 40 a 17.500 parasitas/mm³ de sangue, sendo a média geométrica de 2.173, 2.241 e 2.999 nos pacientes alocados, respectivamente, nos grupos I, II e III. Os grupos foram homogêneos quanto esta variável (Análise de variância - Kruskal Wallis H: p = 0,3024) - Gráfico 2.

Gráfico 2 - Parasitemia assexuada inicial dos 120 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.



Análise de variância - Kruskal Wallis H: $p = 0,3024$

Fonte: dados primários.

3.6 NEGATIVAÇÃO DA PARASITEMIA ASSEXUADA

Todos os pacientes tiveram negatificação da parasitemia assexuada no máximo com 72 horas a partir de instituída a terapêutica. A maioria (77,5%) necessitou no máximo de 48 horas para apresentar o desaparecimento total dos parasitas no sangue periférico. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas quanto a esta variável nos pacientes incluídos nos três diferentes grupos estudados conforme mostra a Tabela 5.

Tabela 5 - Desaparecimento da parasitemia assexuada nos 120 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

DIAS DE NEGATIVAÇÃO	NÚMERO DE PACIENTES POR ESQUEMA			TOTAL DE PACIENTES (%)	
	I	II	III	RELATIVO	CUMULATIVO
D1	06	08	05	15,8	15,8
D2	28	22	24	61,7	77,5
D3	06	10	11	22,5	100,0
TOTAL	40	40	40	100,0	100,0

Qui-quadrado-p=0,5496.

Fonte: dados primários.

3.7 EXAMES COMPLEMENTARES

Cento e seis indivíduos (88,3%) foram submetidos à avaliação no pré-tratamento e em D7 através da realização de eritrograma e dosagem de bilirrubinas. Apesar de encaminhados ao laboratório 14 pacientes deixaram de comparecer para as coletas no pré-tratamento ou em D7, prejudicando assim sua avaliação laboratorial. No pré-tratamento (D0) a grande maioria apresentou resultados dentro dos padrões de normalidade, ou seja, 83% apresentaram número de hemácias dentro dos limites normais. Quanto aos níveis de hemoglobina e hematócrito os percentuais de normalidade foram, respectivamente, 72,6 e 83%. Cerca de 21 e 31% dos indivíduos cursaram, respectivamente, com níveis de bilirrubina total e indireta aumentados no pré-tratamento.

Em D7 o número de pacientes que apresentaram qualquer alteração nestes índices foi bem menor. Enfocando-se o número de hemácias, que no pré-tratamento

16% dos pacientes apresentaram níveis abaixo do limite de normalidade, em D7 este percentual diminuiu para 14,2%. Esta melhora também ocorreu nos índices de bilirrubinas como está apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 - Análise dos exames complementares em D0 e D7 de 106 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

CONTAGEM OU DOSAGEM	PRÉ-TRATAMENTO			D7		
	DIMINUÍDO	NORMAL	AUMENTADO	DIMINUÍDO	NORMAL	AUMENTADO
Número de hemácias	17 (16,0%)	88 (83,0%)	01 (1,0%) *	15 (14,2%)	91 (85,8%)	0 (0,0%)
Hemoglobina	25 (23,6%)	77 (72,6%)	04 (3,8%)	26 (24,5%)	80 (75,5%)	0 (0,0%)
Hematócrito	18 (17,0%)	88 (83,0%)	0 (0,0%)	17 (16,0%)	89 (84,0%)	0 (0,0%)
Bilirrubina total	—	84 (79,2%)	22 (20,8%)	—	101 (95,3%)	05 (4,7%)
Bilirrubina direta	—	90 (84,9%)	16 (15,1%)	—	103 (97,2%)	03 (12,8%)
Bilirrubina indireta	—	73 (68,9%)	33 (31,1%)	—	99 (93,4%)	07 (6,6%)

* Sexo feminino

Fonte: dados primários.

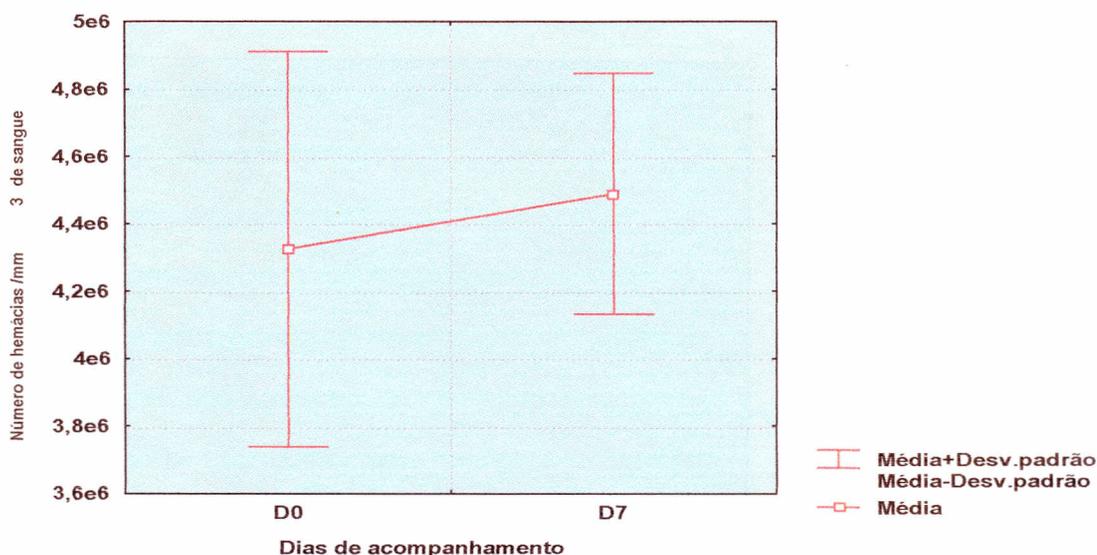
3.7.1 Eritrograma

O eritrograma foi realizado em D0 e D7 em 36 pacientes alocados nos grupos I e II e 34 no grupo III, perfazendo 106 indivíduos (88,3%). Os dados referentes aos eritogramas dos pacientes no pré-tratamento e em D7 podem ser melhor observados na Tabela 7.

3.7.1.1 Número de hemácias

No pré-tratamento, o número de hemácias variou de 2.722.000 a 5.700.000, sendo a média de 4.422.000 eritrócitos/mm³ de sangue. Os grupos foram homogêneos quanto a esta variável (Análise de variância - Kruskal Wallis H: $p = 0,4393$). Houve um aumento significativo no número de hemácias entre D0 e D7 nos pacientes tratados com o esquema I (Teste t Student para amostras pareadas: $p = 0,030$), fato que não ocorreu nos pacientes incluídos nos esquemas II ($p = 0,389$) e III ($p = 0,054$).

Gráfico 3 - Média do número de hemácias em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com o esquema I, Belém-Pará, 1994-1995.



Teste t de Student para amostras pareadas: $p = 0,030$

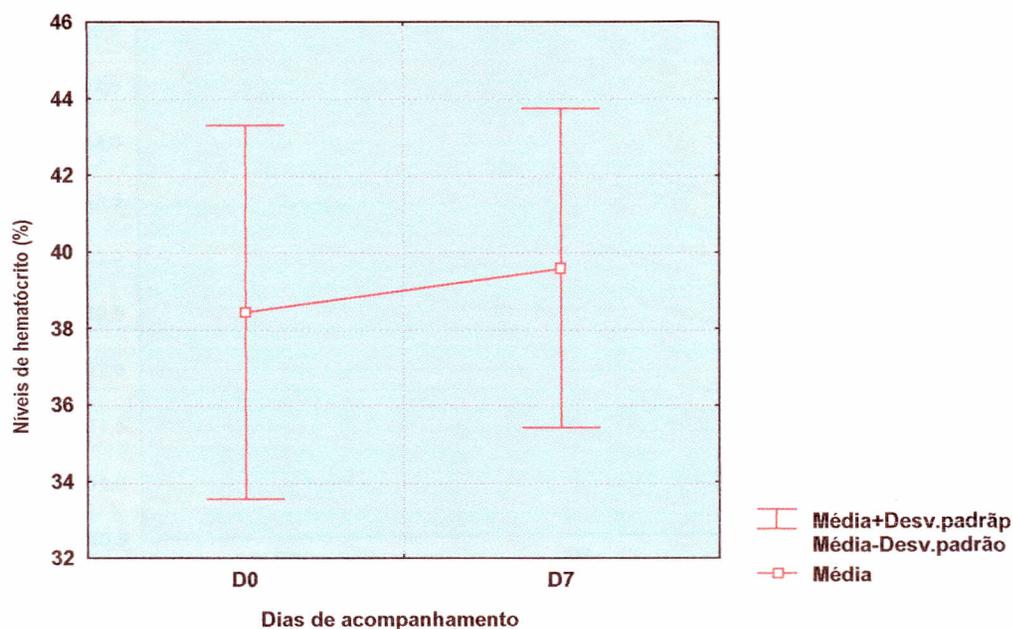
Fonte: dados primários.

3.7.1.2 Hematócrito

Os exames hematológicos realizados antes do início do tratamento, revelaram que os níveis de hematócrito variaram de 24 a 53% (média: 39). Não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento (Análise de variância - Kruskal Wallis H: $p = 0,3789$).

Encontrou-se uma elevação nos níveis de hematócrito em D7 comparados aos de D0 nos pacientes tratados com o esquema I (Teste t Student para amostras pareadas: $p = 0,035$), o que não ocorreu naqueles tratados com os esquemas II ($p = 0,760$) e III ($p = 0,596$).

Gráfico 4 - Média dos níveis de hematócrito em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com esquema I, Belém-Pará, 1994-1995.



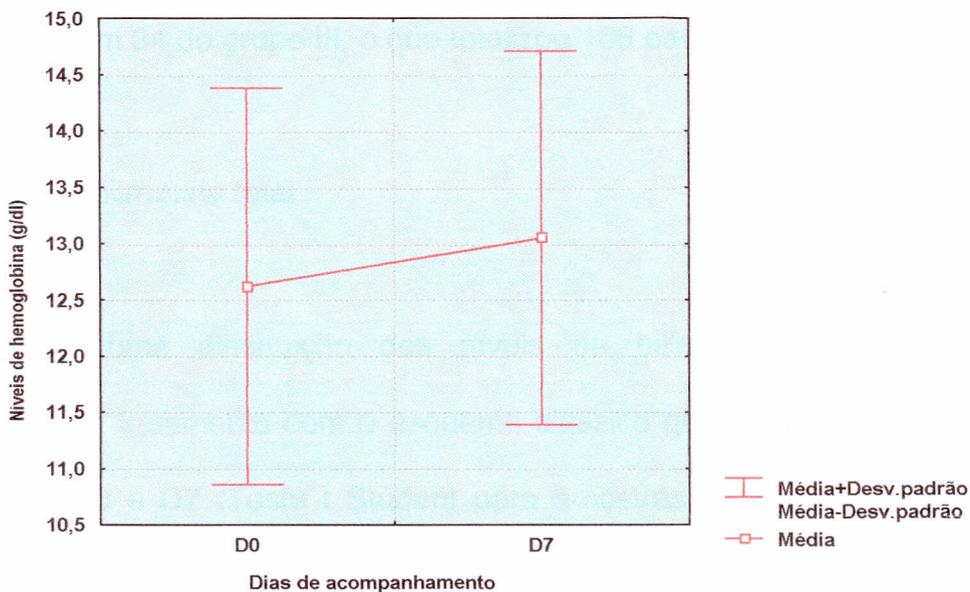
Teste t de Student para amostras pareadas: $p = 0,035$

Fonte: dados primários.

3.7.1.3 Hemoglobina

Os níveis de hemoglobina variaram de 7,8 a 17,4 g/dL antes de instituída a terapêutica específica da malária, sem diferenças estatisticamente significantes entre os indivíduos tratados com distintos esquemas (Análise de variância - Kruskal Wallis H: $p = 0,2521$). Houve um aumento nos níveis de hemoglobina entre D0 e D7 nos pacientes tratados com o esquema I (Teste t Student para amostras pareadas: $p = 0,030$), diferente do ocorrido naqueles tratados com os esquemas II e III (respectivamente $p = 0,624$ e $0,731$).

Gráfico 5 - Média dos níveis de hemoglobina em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com esquema I, Belém-Pará, 1994-1995.



Teste t de Student para amostras pareadas: $p = 0,030$

Fonte: dados primários.

Tabela 7 - Eritrograma de 106 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

PARÂMETROS	ESQUEMAS TERAPÊUTICOS					
	I (n = 36)		II (n = 36)		III (n = 34)	
	D0	D7	D0	D7	D0	D7
Hemácias	4.327.000	4.491.000	4.509.000	4.446.000	4.475.000	4.469.000
Hematócrito	38,4	39,6	40,1	39,9	40,0	39,5
Hemoglobina	12,6	13,1	13,5	13,3	13,2	13,1

Fonte: dados primários.

3.7.2 Bilirrubinas

Os níveis de bilirrubina foram dosados em D0 e D7 em 36 pacientes dos grupo I e II e em 34 do grupo III, o que totalizou 106 pacientes.

3.7.2.1 Bilirrubina total

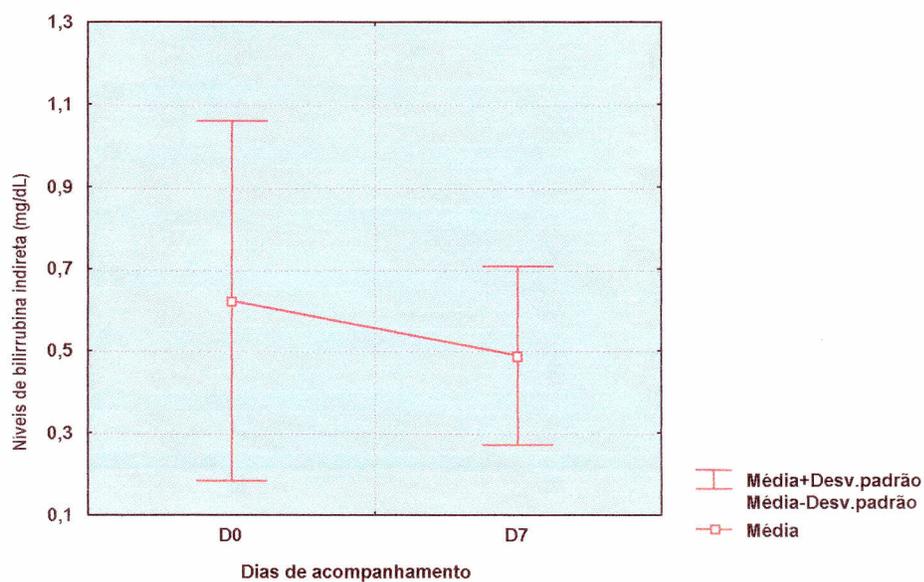
Houve uma diminuição dos níveis de bilirrubina total nos pacientes submetidos ao tratamento com o esquema clássico quando se comparou as taxas obtidas em D0 e D7 (Teste t Student para amostras pareadas: $p = 0,036$) e um decréscimo altamente significativo nos níveis de bilirrubina total dos pacientes incluídos nos grupos II e III ($p < 0,01$). O nível mínimo de bilirrubina total detectado foi de 0,13 e o máximo de 4,38 mg % em D0.

3.7.2.2 Bilirrubinas direta e indireta

Com relação aos níveis de bilirrubina direta foram detectadas diminuições entre o pré-tratamento e D7 nos indivíduos tratados com os esquemas II e III, não tendo sido observado tal decréscimo naqueles tratados com o esquema clássico. O valor mínimo de bilirrubina direta foi de 0,03 e o máximo de 2,14 mg % em D0.

Houve variação nos níveis de bilirrubina indireta de 0,07 a 2,45 u/dL em D0 (média: 0,74). Detectou-se um decréscimo nestes números quando se comparou os valores obtidos em D0 e D7 nos indivíduos tratados com o esquema clássico - Gráfico 6 - (Teste t Student para amostras pareadas: respectivamente $p = 0,047$), esta diferença foi altamente significativa nos pacientes alocados nos grupos II ($p = 0,0002$) e III ($p = 0,006$) conforme pode ser visto nos Gráficos 7 e 8, respectivamente.

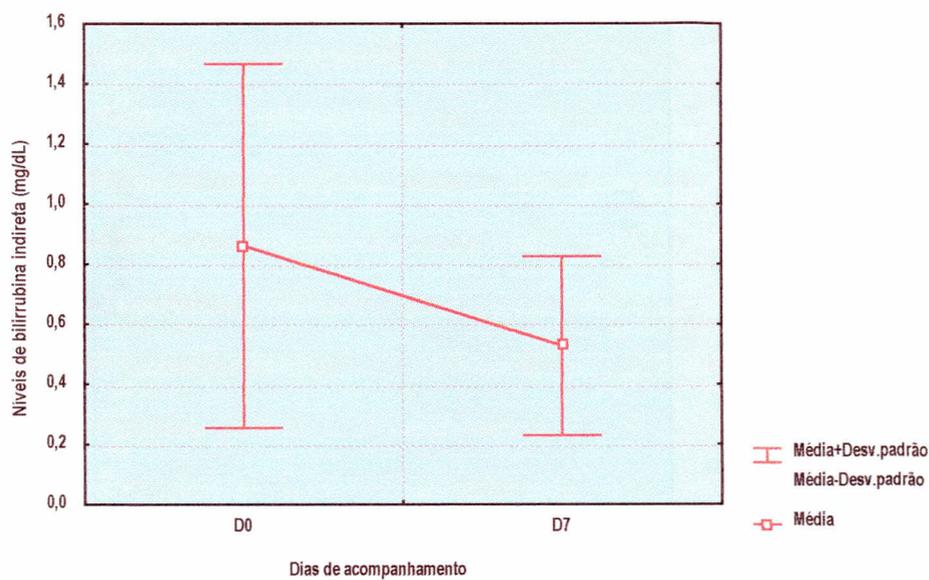
Gráfico 6 - Média dos níveis de bilirrubina indireta em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com esquema I, Belém-Pará, 1994-1995.



Teste t de Student para amostras pareadas: $p = 0,047$

Fonte: dados primários.

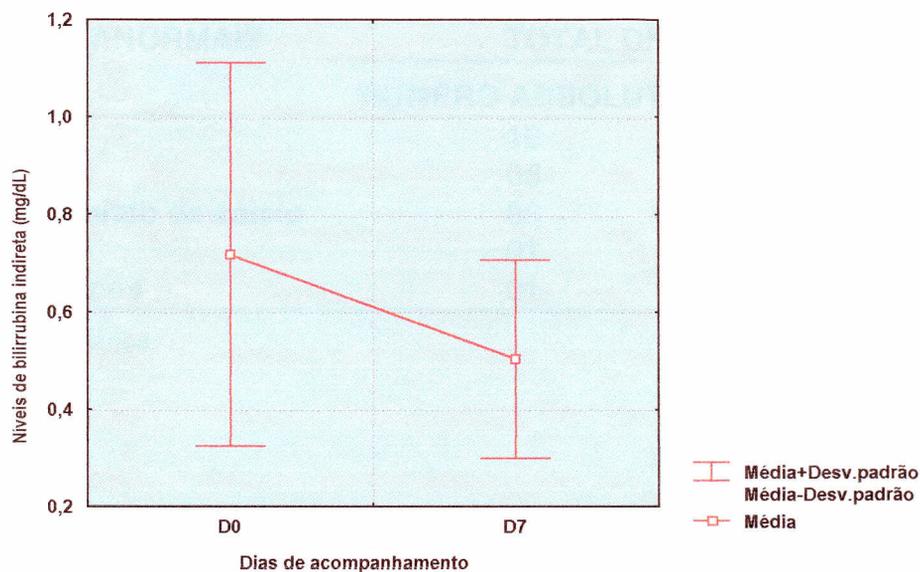
Gráfico 7 - Média dos níveis de bilirrubina indireta em D0 e D7 de 36 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com esquema II, Belém-Pará, 1994-1995.



Teste t de Student para amostras pareadas: $p = 0,0002$

Fonte: dados primários.

Gráfico 8 - Média dos níveis de bilirrubina indireta em D0 e D7 de 34 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com esquema III, Belém-Pará, 1994-1995.



Teste t de Student para amostras pareadas: $p = 0,0059$

Fonte: dados primários.

3.7.3 Urinálise

Em apenas 106 indivíduos (88,3%) foi possível realizar-se a análise da urina em D0 (pré-tratamento). Houve 27 pacientes (25,5%) com alterações no exame de urina em D0, enquanto em D7 apenas três pacientes (2,8%) continuaram apresentando tais anormalidades. Hemácias foram detectadas tanto em pacientes do sexo feminino como no masculino. As alterações mais freqüentemente encontradas em D0 estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8 - Alterações observadas nos exames de urina em D0 de 106 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

ELEMENTOS ANORMAIS	TOTAL DE PACIENTES	
	NÚMERO ABSOLUTO	%
Hemácias	16	15,1
Leucócitos	05	4,7
Cristais de oxalato de cálcio	03	2,8
Bactérias	01	0,9
Corpos cetônicos	01	0,9

Fonte: dados primários.

3.8 RESPOSTAS TERAPÊUTICAS

Trinta e oito pacientes tratados com o esquema clássico curaram (95%) e dois apresentaram recaída (5%); nos indivíduos que foram alocados no esquema II a cura ocorreu em 39 deles (97,5%) e um abandonou o controle de 180 dias (o paciente recebeu tratamento completo, porém seu último controle foi realizado em D7); nas pessoas que foram submetidas ao tratamento com o esquema III houve 32 que curaram (80%) e oito que recaíram (20%). Quanto aos percentuais de cura não houve diferenças estatísticas significantes entre o esquema clássico e o esquema II, enquanto que o esquema III mostrou-se menos eficaz que os dois anteriores - Tabela 9.

Tabela 9 - Respostas terapêuticas observadas nos 120 pacientes com malária por *P. vivax* submetidos ao tratamento com três distintos esquemas terapêuticos, Belém-Pará, 1994-1995.

RESPOSTAS TERAPÊUTICAS	ESQUEMAS		
	I	II	III
Cura	38 (95,0%)	39 (97,5%)	32 (80,0%)
Recaída	02 (5,00%)	00 (0,00%)	08 (20,0%)
Abandono de controle	00 (0,00%)	01 (2,50%)	00 (0,00%)

Teste Exato de Fisher:

entre I e II : $p = 0,2532$; entre I e III: $p = 0,0436$; entre II e III: $p = 0,0030$.

Fonte: dados primários.

O tempo necessário para as recaídas no total dos 120 pacientes variou de 21 a 135 dias a partir do início do tratamento (média: 76 dias). Dois pacientes apresentaram recaída entre o 20^o e o 25^o dias de acompanhamento, ambos incluídos no esquema III. As recaídas ocorreram em média com 106 dias nos pacientes alocados no grupo I (D76 e D135) e 69 dias naqueles alocados no grupo III (D21, D24, D53, D64, D70, D83, D116 e D120), sem contudo, apresentar diferenças estatisticamente significativas entre estes grupos (Análise de variância - Kruskal Wallis H: $p = 0,1917$).

4 DISCUSSÃO

O tratamento da malária produzida pelo *P. vivax* a partir da II guerra mundial vem sendo realizado com cloroquina por 3 dias associada a primaquina por 14 dias, este esquema embora eficaz pode ser o responsável pelo aparecimento das recaídas, pois quando os indivíduos acometidos encontram-se bem, freqüentemente abandonam o tratamento devido à necessidade de retornar ao trabalho. Muitas das vezes as pessoas não têm sequer o dinheiro do transporte, acabando por abandonar o tratamento pelo longo período do mesmo. Daí a necessidade em se escolher um esquema terapêutico de forma reduzida que possa garantir mais o acompanhamento do paciente e conseqüentemente diminuir o percentual de recaídas.

O estudo revelou que o sexo masculino predominou com 62,5% da casuística, talvez pelo fato do homem está mais exposto ao risco da infecção malárica, pois é ele que habitualmente ingressa com maior freqüência em áreas de mata e florestas para desempenhar suas atividades laborativas. Este dado referente ao sexo, coincide com os encontrados por Sinha *et al.* (1977) em indivíduos do complexo de energia elétrica em Hardwar na Índia, mostrando que dos 725 casos, 476 (64,3%) pertenciam ao sexo masculino.

A idade, embora apresentasse uma variação estatisticamente significativa entre os três diferentes grupos terapêuticos não se constituiu em problema relevante, até porque os pacientes receberam a medicação em função do peso corporal e não de acordo com a faixa etária, o que já foi utilizado anteriormente por Pinto *et al.* em 1995, que estudaram 200 crianças em Belém, portadoras de malária

vivax com idade compreendida entre 0 - 15 anos, e para as quais a medicação administrada obedeceu igualmente ao critério de miligramas por quilograma de peso.

Quanto as profissões envolvidas, Souza (1991), admite que a malária acomete principalmente trabalhadores que operam nos garimpos, projetos de colonizações, construções de rodovias e projetos agropecuários. Silva *et al.* (1984), também consideram que a malária atinja sobretudo habitantes de áreas florestais, rurais e semi-rurais. Para Zumpano (1996), a malária é considerada como doença profissional. Embora estas colocações reflitam a realidade do problema, pois como se sabe a malária na grande maioria das vezes é adquirida em função do exercício de uma determinada atividade de trabalho, entretanto o que se encontrou neste estudo foi a maior prevalência de estudantes (30%) e domésticas (18,3%), aqueles porque encontravam-se no período de férias e a procura por balneários e ilhas foi grande, aumentando assim o risco de contraírem a doença e estas, devido à questão da urbanização da malária, que de acordo com Alecrim (1996), os assentamentos desordenados sob a forma de invasão e a falta de estratégia para controlar as epidemias, possibilitam a instalação da transmissão com maior freqüência e isto deve ter contribuído para o acometimento das domésticas

Segundo Marques (1995), a Amazônia Legal contribui com mais de 99% da casuística da malária brasileira, e o Estado do Pará, a partir de 1993, vem assumindo posição de destaque, primeiro lugar do País. Ao que tudo indica isto está de acordo com Uchôa *et al.* (1994), que em Belém, encontraram por ocasião do estudo realizado com 240 pacientes portadores de malária por *P. vivax*, submetidos a 8 diferentes esquemas terapêuticos, um percentual elevado de casos adquiridos

na Amazônia brasileira (97,4%), sendo que o Pará representou a grande maioria da casuística (91,9%). Tais achados corroboram com os encontrados neste trabalho, pois a totalidade dos casos foi adquirida na Amazônia e o Estado do Pará contribuiu com 85,83% da casuística.

No que diz respeito ao passado nosológico pode-se dizer que 112 (93,31%) dos pacientes eram primoinfectados, somente 8 (6,67%) já haviam contraído malária anteriormente e todos há mais de três anos. Talvez esse percentual elevado de não imunes, esteja relacionado ao fato de que a grande maioria dos pacientes da amostra residia em Belém, onde não se tem considerável transmissão de malária. Por outro lado, Pinheiro *et al.* (1995), encontraram apenas 4,6% de primoinfectados, em 133 pacientes portadores de malária no sul do Pará (Itaituba), no entanto esta região é de alta transmissão e isto faz com que as pessoas permaneçam em constante contato com o anofelino e conseqüentemente se expõem mais a infecção.

Conforme Ferreira (1991), o baço encontra-se moderadamente aumentado de volume na malária, de consistência amolecida e sujeito a ruptura, particularmente nas infecções causadas pelo *P. vivax*. Alecrim *et al.* (1995), descreveram dois casos de ruptura espontânea de baço em portadores de malária vivax, sendo que em um dos casos o paciente teve diagnóstico de sinusite, tendo que se submeter a antibioticoterapia e com a melhora parcial da sintomatologia, participou de uma corrida de 5 quilômetros, no dia seguinte foi internado com lâmina positiva para *P. vivax* em estado de choque vindo ao óbito. O outro paciente procedente do município de Manacapuru (AM), apresentava dor intensa no hipocôndrio esquerdo, tendo realizado ultrasonografia abdominal que revelou ruptura de baço. Foi submetido a tratamento clínico com remissão do quadro. No primeiro caso houve

erro no diagnóstico, desviando a hipótese de malária, permitindo assim que o paciente participasse de uma intensa atividade física, corrida de 5 quilômetros, que se fosse no início estabelecido o diagnóstico de malária, o próprio paciente não se arriscaria ao desgaste físico intenso, o qual provavelmente culminou com a ruptura do órgão, e em seguida morte por colapso vascular. Já no segundo caso, acredita-se que a procedência do paciente por ser do interior do Estado do Amazonas (Manacapuru), onde habitualmente as deficiências e dificuldades são maiores, tenha de certo modo influenciado no retardo do diagnóstico e demora na instituição do tratamento, o que certamente provocou a ruptura do baço.

Nesta casuística apresentada não foi detectado complicação, muito menos óbito, talvez pelo fato dos pacientes terem procurado o programa de malária do Instituto Evandro Chagas, logo que o quadro clínico foi instalado, o que sem dúvida facilitou a construção do diagnóstico de forma precoce e a introdução da terapêutica adequada, evitando-se com isso o aparecimento da complicação.

Febre (98,3%), calafrio (97,5%), cefaléia (93,3%), foram as manifestações clínicas mais freqüentes. Estes achados coincidem em grande parte com aqueles assinalados por Ferreira (1997) por ocasião da observação de 86 pacientes com malária vivax, adquirida na região Amazônica e conduzidos no Hospital de Clínica da Universidade Federal de Uberlândia cujas principais queixas foram febre (99%), calafrio (86%) e cefaléia (24%), embora sejam diferentes dos encontrados por Oliveira e Souza (1983) onde a febre (76,68%), calafrio (50,30%) e cefaléia (73,61%), talvez porque a amostra desses autores era constituída por indivíduos (64%) que haviam contraído malária anteriormente (semi-imunes), portanto sujeitos a desenvolverem uma forma mais branda da doença, segundo Tosta (1992).

Hepatomegalia (1,8%) e esplenomegalia (4,4%) foram as alterações encontradas por ocasião da propedêutica abdominal. Estes índices encontrados foram baixos, pois quando comparados ao estudo de Ferreira (1997), este autor encontrou hepatomegalia (53%) e esplenomegalia (58%), percentuais que devem ter ocorrido em função da demora no atendimento, tendo em vista que o local da infecção foi a Amazônia e o tratamento foi em Uberlândia (MG). Oliveira & Souza (1983), também mostraram um percentual elevado de hepatomegalia (85,27%) e esplenomegalia (67,48%), porém a amostragem desses autores referiu-se a pacientes portadores de malária falciparum, que costuma ocasionar quadro clínico mais exuberante devido a altas parasitemias, envolvendo assim mecanismos de defesa, que vão determinar aumento de órgãos, sobretudo do baço e do fígado (Boulos, 1989).

Segundo Bruce-Chwatt *et al.* (1982), a cloroquina ao agir na forma assexuada sangüínea do parasita, acaba destruindo-o e ao mesmo tempo cessando os sintomas. Ao iniciar a terapêutica específica, notou-se que a tríade sintomática, representada por febre, calafrio e cefaléia, que ocorreu concomitantemente em 110 pacientes, desapareceu 24 horas após o início do tratamento em 28 indivíduos (25,5%) dos quais 15 (53,57%) pertenceram aos grupos que utilizaram a cloroquina em dose única. Em D4 todos 110 pacientes estavam assintomáticos para a tríade. Dessa maneira, pode-se dizer que tanto a cloroquina usada por três dias como em dose única, ao que parece foi capaz de provocar desaparecimento da sintomatologia independentemente do tempo de uso do medicamento. Uchôa *et al.* (1994), ao compararem a cloroquina em dose única e artesunato oral, no tratamento da malária vivax, evidenciaram que 50% dos casos tratados com cloroquina,

tornaram-se assintomáticos para a tríade malárica em até 48 horas. Isto leva a crer que a cloroquina em dose única no tratamento da malária vivax, é eficaz, pois pelo menos foi capaz de proporcionar negatificação da febre, calafrio e cefaléia.

Os efeitos colaterais anotados foram de pequena monta (19,2%) e efêmeros, não necessitando de medicação complementar para combatê-los. A maioria desses efeitos adversos ocorreram no aparelho gastrointestinal, principalmente a diarreia, embora Harisunata & Bunnag (1988) descrevessem esta manifestação como própria do quadro clínico da malária, entretanto vale lembrar que foi estabelecido na metodologia, que todo e qualquer sintoma ou sinal que surgisse depois do uso dos medicamentos sem que antes estivessem presentes, seria considerado efeito colateral. A diarreia, então figurou em 5,8% dos casos.

Por sua vez o prurido ocorreu em apenas 6 pacientes (5,0%) do total da casuística, e destes 4 (66,67%) pertenceram ao grupo que utilizou a cloroquina por três dias. Ajayi *et al.* (1989), Osifo (1984), bem como Bruce-Chwatt *et al.* (1982), falam a respeito do prurido devido ao uso da cloroquina, que realmente é marcante, sobretudo quando a droga é utilizada por três dias, o que está de acordo com o que foi encontrado nesta amostra. Ainda com relação a efeito adversos produzidos pela cloroquina, Nagarathnam *et al.* (1978), descreveram três casos de anemia aplástica associada ao uso da cloroquina, sendo que inclusive em um dos casos, o paciente desenvolveu anemia aplástica três semanas após um curto tratamento com cloroquina para malária. Assim ao se optar pelo tratamento em dose única por um dia, na dosagem de 600 mg, o risco da ocorrência desse efeito tóxico sobre o sangue, será menor.

O exame clínico e a análise laboratorial mostraram que mesmo se duplicando a dose da primaquina, não se observou efeito colateral ou sinais de toxicidade como a hemólise intravascular aguda, detectada especialmente nas pessoas que têm deficiência de G6PD.

Bunnag *et al.* (1994), na Tailândia, para obterem melhor resposta no tratamento da malária vivax tiveram que usar primaquina na dose de 22,5 mg por dia por 14 dias, e não encontraram efeitos adversos. Clayde & McCarthy (1977), chegaram a usar até 60 mg / dia de primaquina por 7 dias, no tratamento da malária vivax, induzida e não relataram efeito adverso, enquanto Phillips *et al.* (1996), empregaram a primaquina em doses 10 vezes superiores a convencional ou seja 2,5 mg por kg de peso corporal por dois dias e não registraram efeito tóxico.

Quanto a parasitemia inicial, houve uma variação de 40 a 17.500 parasitos por milímetros cúbicos de sangue, sendo compatível com que Boulos (1989) e Ferreira (1997), se reportam, pois o *P. vivax*, por preferir hemácias jovens, reticulócitos, limita sua parasitemia, não ultrapassando 50.000 parasitas por milímetros cúbicos de sangue.

A parasitemia assexuada desapareceu em até no máximo 72 horas após o início do tratamento nos três diferentes esquemas, isto sugere que a cloroquina em dose única seja capaz de negativar a parasitemia, dispensando assim seu uso por mais dois dias, o que concorda com os achados de Uchôa *et al.* (1994), que apontaram uma velocidade média de negatificação da parasitemia assexuada de 51,7 horas, quando utilizaram a cloroquina em dose única (600mg) para tratar 60 pacientes com malária vivax.

No concernente a exames complementares, as alterações observadas nos níveis de hemoglobina reduzida (23,6%), hematócrito reduzido (17,0%), bilirrubina total elevada (20,8%), bilirrubina direta elevada (15,1%), bilirrubina indireta elevada (31,1%) no pré-tratamento, diferem daquelas assinaladas por Severo *et al.* (1994) que encontrou uma diminuição considerável no nível de hemoglobina (40,1%) e do hematócrito (59,2%) e aumento marcante nas taxas bilirrubina total (55,2%) e fração direta (50%). Talvez esta diferença entre estes dois achados esteja relacionada com o tipo de clientela, enquanto nesta casuística estudou-se somente o *P. vivax*, Severo analisou tanto *P. vivax* (52,83%) como *P. falciparum* (36,32%) e a associação entre *P. falciparum* e *P. vivax* (10,85%).

Já está bem documentada por Peters (1987), a resistência do *P. vivax*, à drogas antipalúdicas comumente usadas como primaquina, quinino, proguanil, e pirimetamina em animais, entretanto a literatura médica é lacônica no que diz respeito a resistência do *P. vivax* à cloroquina. Alguns trabalhos realizados na Ásia - região do Pacífico - (Papua Nova Guiné, Ilhas Salomão, Indonésia), dão conta de provável resistência do *P. vivax* a este fármaco, o que de certa forma contraria os resultados obtidos, sobretudo no Brasil.

As primeiras evidências que o *P. vivax* estivesse desenvolvendo resistência à cloroquina, foi relatada por Schuurkamp *et al* (1989), que relataram um caso de uma criança de 8 meses de idade, procedente Papua Nova Guiné, portadora de malária *falciparum* + malária *vivax*. Acredita-se que pelo fato desta malária ser mista, o autor não deveria caracterizar resistência do *P. vivax* à cloroquina, pois os trofozoítas do *P. falciparum*, poderiam se confundirem com os do *P. vivax*, e determinar erro no diagnóstico da espécie. Outro fato a ser considerado é que as

manifestações clínicas apresentadas pela criança como hepatomegalia (4cm abaixo do rebordo costa direito) e esplenomegalia (baço Hacket - 5), além de anemia importante, hemoglobina abaixo de 6,48 g/dL, sugerem que o *P. falciparum*, tenha ocasionado resistência à cloroquina e não o *P. vivax*.

Rieckmann *et al.* (1989), descreveram 2 casos de pacientes sob profilaxia contínua, com 300 mg de cloroquina base e que não tiveram proteção para malária vivax em Papua Nova Guiné, embora as concentrações de cloroquina no plasma estivessem bem acima das necessárias para supressão da malária vivax. Os autores estabeleceram características morfológicas para diferenciar o *P. vivax*, do *P. ovale*, entretanto este critério não foi adotado para diferenciar os trofozoítas do *P. falciparum*, que como se sabe esta espécie apresenta anéis semelhantes ao do *P. vivax*. Outro aspecto a ser considerado é que apesar da cloroquina ter apresentado concentrações satisfatória no plasma, Murphy *et al.* (1993), considera o sangue total como o melhor espécime para detectar a concentração da droga, evitando possíveis erros, sendo assim, a dose de 600 mg de cloroquina base usada em pacientes pesando 72 e 80 quilogramas, pode ter sido em quantidade insuficiente (sub-dose) e tudo leva a crer que isto tenha acontecido, pois quando foi aumentada a dose de cloroquina para 1.500 mg, em um dos pacientes que pesava 80 quilogramas, resultou em negatificação da parasitemia.

Whitby *et al.* (1989), apresentaram um caso de malária vivax contraído em Papua Nova Guiné, onde o paciente apresentou 7 episódios maláricos. Nos três primeiros episódios o intervalo entre as crises foi de 5 meses, o que sugere recaída e não resistência a cloroquina. O menor intervalo de tempo, entre uma crise e outra, foi de 15 dias e durante este período, embora os autores não tivessem feito lâminas

para seguimento do caso, o paciente encontrava-se assintomático, tudo indica que a lâmina estivesse negativa. Portanto, o tempo que parece curto, entre uma crise e outra, pode representar uma recaída precoce, pois Boulos (1991), admite que o tempo de recaída pelo menos no Brasil na maioria das oportunidades é precoce, inferior a três meses.

Na Indonésia, Schwartz *et al.* (1991), assinala mais um caso de resistência do *P. vivax* à cloroquina, apesar da droga negativar a parasitemia assexuada por 23 dias. Estes autores não consideram claro a existência de cepas de *P. vivax* cloroquinoresistentes, merecendo estudos mais apropriados.

Para Murphy *et al.* (1993), a persistência da parasitemia após D3 e ou o reaparecimento antes de D14, depois de instituída a profilaxia e ou o tratamento com a cloroquina, é definida como *P. vivax* cloroquino-resistente e não recaída, apesar dos autores considerarem o estudo do *P. vivax* resistente à cloroquina complicado pela presença do hipnozoíta, bem como pela possibilidade de re-infecção.

Collignon (1991), acredita que a resistência do *P. vivax* à cloroquina parece não ser absoluta, tendo em vista que ocorre desaparecimento das manifestações clínicas e paralelamente negatificação da parasitemia.

Garavelli & Corti (1992), na Itália, descreveram o primeiro e único caso de *P. vivax* cloroquinoresistente no Brasil. O paciente contraiu malária em Rondônia, na Amazônia, e foi tratado em agosto de 1990 com cloroquina 600 mg dose única, lâmina negativa até janeiro de 1991, quando então encontrava-se em Santa Catarina, apresentou lâmina positiva para *P. vivax*, foi tratado com esquema padrão, e em 21 de abril de 1991, estava na Itália, sendo admitido no hospital geral de

Alessandria, com quadro clínico de malária vivax, confirmado laboratorialmente. Isto jamais deve ser considerado um caso de resistência à cloroquina, primeiro porque o tempo decorrido entre os episódios foi de 4 meses com lâminas de controle negativas; segundo porque o percentual de recaídas mesmo na vigência do tratamento padrão é alto, conforme demonstraram Boulos *et al.* (1991), em análise retrospectiva, em São Paulo, e que atingiu 24,5%. Doherty *et al.* (1997), em Londres, de 64 casos de viajantes portadores de malária vivax encontraram 11% de recaída, estudo ainda não concluído. Bunnag, *et al.* (1994), na Tailândia encontraram 17,5% de recaídas.

Os resultados encontrados no presente trabalho mostraram claramente que os 3 esquemas foram eficazes, com índices de cura foi acima dos 80%, sendo que o esquema II (cloroquina em dose única associada à primaquina em dose duplicada por 7 dias), foi o único que não apresentou recaídas. Entretanto estas ocorreram nos esquemas I (5%) e III (20%), não havendo possibilidade de se considerar re-infecção, haja vista que os pacientes residiam em Belém, em locais onde comprovadamente não há transmissão, além de que os mesmos não mais retornaram à área que originou a infecção.

Most *et al.* (1946) e Bruce-Chwatt (1981), estabeleceram que concentrações de cloroquina de 15 μ g / L no plasma e 30 μ g / L no soro, são suficientes para proporcionar supressão da malária vivax. Para Murphy *et al.*, (1993), o nível de cloroquina ideal deve ser dosado no sangue total e está em torno de 90 μ g / L, sendo que esta concentração no sangue é quase sempre ultrapassada após o tratamento convencional para malária vivax, quando se usa a cloroquina na dose de 25 mg / kg de peso corporal dividida em três dias.

Infelizmente, não programou-se detectar níveis de cloroquina no sangue dos pacientes envolvidos neste ensaio, entretanto critérios clínicos (desaparecimento da tríade sintomática) e parasitológicos (negativação da parasitemia), confirmaram a eficácia da droga, mesmo em doses reduzidas a menos da metade daquela usada no esquema padrão.

Diante das respostas terapêuticas obtidas neste trabalho, acredita-se que doses de 600mg de cloroquina administradas em única tomada possam ser efetivas contra o *P. vivax*, pois todos os pacientes negativaram suas parasitemias assexuadas até no máximo de 72 horas, após o início da terapêutica, indistintamente do esquema utilizado, bem como se tornaram assintomáticos para a tríade malárica em no máximo até 96 horas a partir do início do tratamento com os três diferentes esquemas terapêuticos.

Os percentuais de recaídas para o esquema I (cloroquina 25 mg / kg de peso corporal administrada por 3 dias, associada à primaquina na dose de 0,25 / kg de peso corporal por 14 dias), foi de 5%, semelhante aos achados de Silva *et al.* (1984), no Maranhão, com o esquema clássico, que encontraram 5,6% de recaídas. Entretanto diferem dos dados obtidos por Boulos (1991), em São Paulo, área não endêmica para malária, onde o índice de recaídas foi de 24,5 %, para o esquema padrão, talvez este percentual elevado corresponda somente aos doentes que retornaram (30,69%) e não a todos atendidos.

No esquema II (cloroquina 10 mg / kg de peso em dose única associada à primaquina 0,50 mg / kg de peso por dia por 7 dias), curou-se 97,5 % dos casos, sem no registrar recaídas, concordando com Pinto *et al.* (1995), no Pará, que observaram, quando submeteram 39 pacientes portadores de malária vivax a um

esquema de tratamento semelhante ao esquema II , percentual de cura de 92,3%. Uchôa *et al.*, (1994), no Pará, também conseguiram índice de cura de 96,7%, ao tratarem 30 pacientes com malária usando esquema terapêutico idêntico ao esquema II. De acordo com os resultados encontrados, este esquema encurtado, envolvendo cloroquina em dose única de 600mg e primaquina em dose dobrada por 7 dias, mostrou ser o melhor, quando analisado isoladamente, porém outros estudos são necessários para comparar com o esquema clássico, em diferentes áreas da Amazônia.

O esquema III (cloroquina 10 mg / kg de peso em dose única associada à primaquina 0,50 mg / kg de peso por dia por 5 dias), revelou ser o menos eficaz, mostrando 20 % de recaída, diferentemente do que Silva *et al.* (1989), encontraram no Maranhão, ao tratarem 1.232 casos de malária por *P. vivax*, com cloroquina nas doses habituais, associada a primaquina utilizada em doses simples, por 5 dias, quando as recaídas foram de apenas 10,2%. Ainda Silva *et al.* (1984), no Maranhão, no período de 1981 e 1982, ao reduzirem a cloroquina para a metade da dose recomendada e mantendo a primaquina em 15 mg / dia por 5 dias, detectaram somente 4% de recaída. Sharma *et al.* (1990), na Índia, trataram 1.520 pacientes com malária vivax submetidos ao esquema de cloroquina 600 mg dose única associada à primaquina 15 mg / dia por 5 dias, encontraram recaída de 2,6%; ainda na Índia, Sinha *et al.* (1977), ao tratarem 1.345 pacientes com malária vivax, utilizando a cloroquina na dose de 900 mg dividida em dois dias, e a primaquina também em doses simples, por 5 dias encontraram 6,9 % de recaídas.

Como se observou o esquema reduzido com cloroquina em dose única de 600mg e primaquina por 5 dias, tanto em dose duplicada, avaliada neste trabalho,

quanto em dose simples, apresentados por Silva *et al.* (1984 e 1989), Sharma *et al.* (1990) e Sinha (1977), se bem controlados, podem fazer parte do tratamento da malária por *P. vivax*, até porque são esquemas econômicos e de grande aplicabilidade no campo, concordando pelo menos em parte com os resultados encontrados no presente estudo.

5 CONCLUSÕES

1) Os três esquemas utilizados neste estudo revelaram eficácia clínica e terapêutica, tanto que a cura radical foi constatada em mais de 80% dos casos;

2) Não houve diferença significativa no tempo de desaparecimento da tríade sintomática e da negatização da parasitemia assexuada entre os 3 diferentes esquemas;

3) O esquema II, envolvendo cloroquina em dose única de 600mg e primaquina em dose duplicada (0,50mg / kg de peso corporal por dia), por 7 dias, curou todos os casos, não se observando recaídas, e portanto deve ser o recomendado como o melhor da casuística. Entretanto há necessidade de se estender as observações com este esquema em vários lugares da Amazônia e verificar as vantagens e desvantagens sobre o esquema padrão;

4) Os efeitos colaterais foram desprezíveis, e não se detectou toxicidade, mesmo quando se duplicou a dose da primaquina.

6 SUGESTÕES

Diante dos resultados encontrados, é válido sugerir:

- 1 - Estudos semelhantes, com protocolo único, nas diferentes unidades federadas da Amazônia onde a malária por *P. vivax* é grande problema de saúde pública.
- 2 - Constatados resultados semelhantes aos encontrados neste trabalho, recomendar ao Ministério da Saúde o uso do esquema II para o tratamento da malária por *P. vivax*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDON, N.P., ALVES, F.A.V., SOUZA, J.M. Primeiros resultados obtidos pelo programa de malária do Hospital Naval de Belém em portadores de malária falciparum e malária vivax, oriundos de áreas endêmicas. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PARASITOLOGIA, 10., 1986, Salvador. **Resumos...** Salvador Sociedade Brasileira de Parasitologia, 1986. p. 165.
- ABDON, N.P., SANTOS, M., PINTO, A.Y.N. *et al.* Tratamento da malária vivax: esquema clássico X esquemas reduzidos. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 32., 1996, Goiânia. **Resumos...** Goiânia: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1996. v. 29, p. 166.
- ABDON, N.P., SOUZA, J.M., CRESCENTE, J.A. *et al.* Tratamento da malária vivax com cloroquina - dose única. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, n.1, p. 278, 1994. Suplemento.
- ADELUSI, S.A., DAWODU, A.H., SAKAKO, L.A. *et al.* Kinetics of the uptake and elimination of chloroquine in children with malaria. **British Journal of Clinical Pharmacology** v. 14, n. 4, p. 483-487, 1982.
- AJAYI, A.A., OLUOKUM, A., SOFOWORA, O. *et al.* Epidemiology of antimalarial-induced pruritus in Africans. **European Journal Clinical Pharmacology**, v. 37, n. 5, p. 539-540, 1989.
- ALECRIM, M.G.C., SILVA, V.M.Q., MELO M.N. *et al.* Rotura esplênica em pacientes com malária no Instituto de Medicina Tropical de Manaus. In : CONGRESSO DA SOCIEDADE DE MEDICINA TROPICAL, 31., 1985, São Paulo. **Resumos ...** São Paulo: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1995. p. 151.
- ALECRIM, W.D. Urbanização da malária. In: REUNIÃO NACIONAL DE PESQUISADORES EM MALÁRIA, 5. ; SIMPÓSIO BRASIL-COLÔMBIA SOBRE MALÁRIA, 1., 1996, Belém. **Resumos...** Belém : Instituto Evandro Chagas, 1996. p. 92-93.
- ARRUDA, M., CARVALHO, M.B., NESSENWEIG, R.S., MARACIC, M. *et al.* Potencial vectores of malária and their different susceptibility to *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in Northern Brazil identified by immunoassay. **American Journal of Medicine and Hygiene**, v. 35, n. 5, p. 873-888, 1986.
- BANGCHANG, K.N., SONGSAENG, W., THANAVIBUL, A. *et al.* Pharmacokinetics of primaquine in G-6-P-D deficient and G-6-P-D normal patients with vivax malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 2, p. 220-222, 1994.

- BARATA, R.C.B. Malária no Brasil: Panorama Epidemiológico na última década. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 11, n. 1, p. 128-136, 1995.
- Boletim Trimestral - IMT- AM.** v. 3, n. 9, p. 3, jan./ mar. 1997.
- BOULOS, M. Clínica de la infección malarica. In: LÓPEZ ANTUÑANO, F.J., SCHMUNIS, G. (Ed.). **Diagnóstico de malaria.** Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1988. p. 28-38 (Publicación científica, 512).
- BOULOS, M. Malária : Fisiopatogênia. In: AMATO NETO, V., BALDY, J.L.S. Amato Neto- **Doenças Transmissíveis.** São Paulo; Sarvier, 1989. p. 591.
- BOULOS, M. Malária, In: AMATO NETO, V., BALDY, J.L.S. **Doenças Transmissíveis.** 3. ed. rev. ampl. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 585-599.
- BOULOS, M., AMATO NETO, V., DUTRA, A.P. *et al.* 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**, v. 33, n. 2, p. 143-146, 1991.
- BRANQUINHO, M.S., BENEVENTO, C., DUARTE, A.M.R.C. *et al.* Identificação de Anofelinos por *P.vivax-like* Humano. In: REUNIÃO NACIONAL DE PESQUISADORES EM MALÁRIA, 5.; SIMPÓSIO BRASIL COLÔMBIA SOBRE MALÁRIA, **Resumos...** Belém: CNPQ, SESP, Instituto Evandro Chagas / Fundação Nacional de Saúde, 1996. p. 87.
- BRITO, 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.* The Malaria parasites. In: _____ **Essential Malariology.** London: William Heinemann Medical Books, 1980a. p. 10-34.
- BRUCE-CHWATT, L.J, BLACK, R. H., CANFIELD, C. J. *et al.* Epidemiology of malaria. In: _____. **Essential Malariology.** London : William Heinemann Medical Books, 1980b, p. 129-168.
- BRUCE-CHWATT, L.J, BLACK, R. H., CANFIELD, C. J. *et al.* Ed. Pharmacology of compounds in current use. In: _____ **Chemotherapy of malaria.** 2. ed. Geneva: WHO, 1981. p. 57-91.
- BRUCE-CHWATT, L.J., BLACK, R.H., CANFIELD, C.J. *et al.* **Quimioterapia del paludismo.** 2. ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1982. Aspectos esenciales de la quimioterapia del paludismo. p. 23-61.
- BUNNAG, D. KARBWANG, J., THANAVIBUL, A, *et al.* High dose of primaquine in primaquine resistant vivax malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 2. p. 218-219, 1994.

- BUSTAMANTE, F.M. Distribuição geográfica e periodicidade estacional da malária no Brasil e sua relação com os fatores climáticos: situação atual do problema. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, v. 9, n. 1, p. 181-189, 1957.
- CLYDE, D.F., McCARTHY, V.C. Radical cure of cheson strain vivax malaria in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 26, n. 3, p. 562-563, 1977.
- COLLIGNON, P. Chloroquine Resistance in *Plasmodium vivax*. **Journal of Infectious Diseases**, v. 164, n. 1. p. 222-223, 1991.
- CONSOLI, R.A.G.B., OLIVEIRA, R.L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1994. Classificação e principais espécies de importância Sanitária, p. 57-92.
- DEANE, L.M. Malaria vectores in Brazil. **Memórias do Instituto Oswald Cruz**, v. 81, n.2, p. 5-14, 1986. Suplemento.
- DEANE, L.M., CAUSEY, O.R., DEANE, M.P. Notas sobre a distribuição e a biologia dos anofelinos das regiões nordestinas e amazônica do Brasil. **Revista do Serviço Especial de Pública**, v. 1, p. 827- 966, 1948.
- DOHERTY, J.F., DAY, J.H., WARHURST, D.C., CHIODINI, P.L. Treatment of *Plasmodium vivax* malaria - time for a change?. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 91, p. 76, 1997.
- EASTERBROOK, M. Ocular effects and safety of antimalarial agents. **American Journal of Medicine**, v. 85, p. 23-29, 1988. Supplement.
- ELMAN, A., GULLBERG, R. NILSSON, E. *et al.* Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 5, n. 3 p. 161-166, 1976.
- FARAN, M.E., LINTHINCUM, K.J. A Handbook of the Amazonian species of *Anopheles* (Nyssorhynchus) (Diptera: Culicidae). **Mosquito Systematics**, v. 13, p.1-81, 1981.
- FERREIRA , M.S., ALVARADO, C.A. Malária. In: VERONESI, R. (Ed.). **Doenças Infeciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 1991. p. 763-785.
- FERREIRA, M.S. Patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. eds. **Veronesi : tratado de infectologia**. São Paulo : Atheneu, 1997. p. 1272-1282.

- FLETCHER, K.A., EVANS, D.A, GILLES, H.M. *et al.* Studies on the pharmacokinetics of primaquine. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 59, n. 3, p. 407-412, 1981.
- FRAHIA, H., BRITTO, R.S. Malária. In: LINHARES, A.C (Coord.). **Saúde na Amazônia**. 2. ed. rev. ampl. São Paulo, ANPES, 1983. p. 17-36.
- FRISK-HOLMBERG, M., BERQVIST, Y., TERMOND, E. *et al.* The single dose kinetics of chloroquine and its major metabolite desethylchloroquine in healthy subjects. **European Journal Clinical Pharmacology**, v.26, n. 4, p. 521-530, 1984.
- GARAVELLI, P.L., CORTI, ELIO. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*: the first case in Brasil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 2, p. 128, 1992.
- GILLES, H.M. The Malaria parasite. In: GILLES, H.M., WARREL, D.A. (Ed.). **Essential Malariology**. London: E. Arnold, 1993. p. 12-34.
- _____ **Tratamento da malária grave e complicada: condutas práticas**. Genebra: Organização Mundial de Saúde, Malária grave e complicada, 1995, p. 5-10.
- GOGSWELL, F.B., KROTOSKI, W.A., HOLLINGDALE, M.R. *et al.* Identification of hipnozoites and tissue schizonts of *Plasmodium vivax* and *P.cynomolgi* by the imunoperoxidase method. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 32, n. 6, p. 1454-1456, 1983.
- GUIGUEMD, T.R., DAO, F., CURTIS, V. *et al.* Household expenditure on malaria prevention and treatment for families in the town of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 3, p. 285-287, 1994.
- GUSTAFSSON, LL, BERGQVIST, Y. ERICSSON, O. *et al.* Pitfalls in the measurement of chloroquine concentrations. **The Lancet**, v. 1, n. 8316, p. 126, 1983. a.
- GUSTAFSSON, L.L., WALKER, O., ALUAN, G. *et al.* Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. **British Journal Clinical Pharmacology**, v. 15, n. 4, p. 471-479, 1983. b.
- HARISUNATA, T., BUNNAG, D. The clinical features of malaria. In: WERHSDORFER, W.H., MCGREGOR, S.I. (ed.). **Malaria: principles and practice of malariology**. Edinburgh: Churchill livingstone, 1988. p. 709- 734.

- HOLLINGDALE, M.R., COLLINS, W.E., CAMPBELL, C.C. *et al.* In vitro culture of two populations (dividing and non-dividing) of exoerythrocytic parasites of *Plasmodium vivax*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 34, n. 2, p. 216-222, 1985.
- KLEIN, T.A., LIMA, J.B.P., TADA, M.S. *et al.* Comparative susceptibility of anopheline mosquitoes in Rondônia, Brazil to infection by *Plasmodium vivax*: **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 40, n. 45, p. 463-470, 1991.
- KROTOSKI, W.A., KROTOSKI, D.M., GARNHAM, P.C., *et al.* Relaps in primate malaria: discovery of two populations of exoerythrocytic stages. Preliminary note. **British Medical Journal**, v. 280, n. 6208, p. 153-154, 1980.
- LAGRAVE, M. STAHEL, E., BETSCHART, B. *et al.* The influence of various types of breakfast on chloroquine levels. **Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 4, p. 559, 1985.
- LAINSON, R. A Protozoologist in Amazonia: Neglected parasites, with particular reference to members of the Coccidia (Protozoa: Apicomplexa). **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 44, n. 2/3, p. 81-93, 1992.
- LIMONGI, J. P. Antimaláricos. In: Corberth, C. E. **Farmacodinâmica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 5. ed. 1977. p. 900-911.
- LÓPEZ ANTUÑANO, F.J. Diagnóstico microscópico en la sangre. In: LÓPEZ ANTUÑANO, F.J., SCHMUNIS, G. (Ed). **Diagnóstico de malaria**. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1988. p. 78-86 (Publicación científica, 512).
- MACKENZIE, A.H. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. **American Journal of Medicine**, v. 75, n.1A, p. 40-45, 1983. Supplement.
- MAKLER, M.T., GIBBINS, B. Laboratory diagnosis of malaria. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 11, n.4, p. 941-956, 1991.
- Manual de terapêutica de malária**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1990, 110p.
- Manual de terapêutica de malária**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1996, 132p.
- MARKS, J.S, POWER, B.J. Is chloroquine obsolete in treatment of rheumatic disease? **The Lancet**, v. 1, n. 8112, p. 371-373, 1979.
- MARKS, J.S. Motor polyneuropathy and nystagmus associated with chloroquine phosphate. **Postgraduate Medical Journal**, v. 55, n. 646, p. 569, 1979.

- MARQUES, A.C. Dados epidemiológicos de malária em todo Brasil, referentes a 1993. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 28, n.2, p. 141-155, 1995.
- MARQUES, A.C., CARDENAS GUTIERREZ, H. Combate à malária no Brasil: evolução, situação atual e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, n. 3, p. 91-108, 1994. Suplemento.
- MARQUES, A.C., PINHEIRO, E.A. Fluxos de Casos de Malária no Brasil em 1980. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, v. 34, p. 1-31, 1982.
- MEIRA, D.A. Malária. In: _____ . **Clínica de doenças tropicais e infecciosas**. Rio de Janeiro : Interlivros, 1991. p. 315 - 339.
- LINEAUX, L. The Epidemiology of Human Malaria an Explanation of its distribuição, Including Same Implication for its Control. In: WERHSDORF, W. H., MCGREGOR I.S (Ed.). **Malaria: Principles and Practice of Malariology**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988. p. 913-998.
- MOST, H., LONDON, I.M., KANE, C.A., LAVIETES, P.H., SHROEDER, E.F., HAYAMA, J.M. Chloroquiner treatment of acute attacks of vivax malaria. **Journal of the American Medical Association**, v. 131, p. 963-967, 1946.
- MOTTA, E.G.F. Fatores determinantes da situação da malária na Amazônia. **Revista da Sociedade Brasileira de medicina Tropical**, v. 25 , n. 2, p. 27-32, 1992. Suplemento.
- MURPHY, G.S., BARSÍ, H., PURNOMO, *et al.* Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. **The Lancet**, v. 341, n. 8837, p. 96-100. 1993.
- NAGARATHNAM, N., CHETIYAWARDANA, A. D., RAJIYAH, S. *et al.* Aplasia and leukaemia following chloroquine therapy. **Postgradat Medical Journal**, v. 54, n. 628, p. 108-112, 1978.
- OGAWA, S, KURUMATANI, S., SHIBAIKE, N. *et al.* Progression of retinopathy long after cressation of chloroquine therapy. **The Lancet**, v. 1, n. 8131, p. 1408, 1979.
- OKOR, R.S. Responsiveness of chloroquine-induced pruritus to antihistamine therapy--clinical survey.**Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 15, n. 2, p. 147-150, 1990.
- 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**, v. 35, p. 57-63, 1983.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Diagnóstico de la malária: memorandum de una reunion de la OMS. **Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v. 107, n. 2, p. 118-130, 1989.

- ORGANIZACIÓN 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 oficiosa. Ginebra, 14 al 18 de marzo de 1994. Ginebra, 1994
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Situación de los programas de malaria en las Américas. XLIV. **Informe**. 1996. 23 p.
- OSIFO, N.G. Chloroquine-induced pruritus among patients with malaria. *Archives of Dermatology*, v. 120, n. 1, p. 80-82, 1984.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Malaria in the Americas. **Epidemiology Bulletin**, v. 13, n. 4, p. 1-6, 1992.
- PESSÔA, S.B., MARTINS, A.V. Evolução dos parasitas da malária. In : _____ . **Parasitologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1977. p. 309-319.
- PESSÔA, S.B., MARTINS, A.V. Gênero **Plasmodium** - Parasitas da malária. In : _____ . **Parasitologia médica**. 10. ed., Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1977. p. 307 - 308.
- PETERS, W. **Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria**, 2 volumes, 2nd edition. London: Academic Press, pp. 10, 579-585, 595-599, 620-626, 1056. 1987.
- PHILLIPS, E.J., KEYSTONE, J.S., KAIN, K.C. Failure of Combined Chloroquine and High - Dose Primaquine Therapy for *Plasmodium vivax* Malaria Acquired in Guyana, South America. **Clínical Infectious Diseases**, v. 23, p. 1173, 1996
- PINHEIRO, M.C.N., CARDOSO, B.S., CRESCENTE, J.A.B. *et al.* Malária falciparum não complicada em área hiperendêmica do Pará. In : CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 31., 1995, São Paulo. **Resumos...** São Paulo: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1995. p. 145.
- PINTO, A.Y.N., VENTURA, A.M.S., CALVOSA, V.S.P. *et al.* Eficácia clínica e terapêutica de quatro esquemas no tratamento da malária vivax em crianças. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 31., 1995, São Paulo. **Resumos...** São Paulo: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1995. p. 157.
- REY, L. **Parasitologia** : parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. Os plasmódios e a malária : I. Os parasitos, p. 286-297.
- RIECKMANN, K.H., DAVIS, D.R., HUTTON, D.C. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? **The Lancet**, v. 2, n. 8673 , p. 1183-1184, 1989.

- ROMBO, L., ERICSSON, O., ALVAN, G. *et al.* Chloroquine and desethylchloroquine in plasma, serum, and whole blood: problems in assay and handling of samples. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 7, n. 2, p. 211-215, 1985.
- ROSA FREITAS, M.G. Anopheles (Nyssorhynchus) deaneorum: a new species in the albitarsis complex (Diptera: Culicidae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 84, n. 4, p. 535-543, 1989.
- SAWYER, D. A transição da malária eo papel das Ciências Sociais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 25, n. 2, p. 101-102, 1992.
- SCHLESINGER, P. H., KROGSTAD, D. J., HERWALDT, B. L. *et al.* Antimalarial agents: mechanisms of action. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 32, n. 6, p. 793-798, 1988.
- SCHUURKAMP, G.J., SPICER, P.E., KEREU, R.K. *et al.* Chloroquine-resistant Plasmodium vivax in Papua New Guinea. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 2, p. 121-122, 1992.
- SCHWARTZ, I.K., LACKRITZ, E.M., PATCHEN, L.C. Chloroquine-resistant Plasmodium vivax from Indonesia. **The New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 13, p. 927, 1991.
- 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.
- SHARMA, R.C., GAUTAM, A.S., ORLOV, V. *et al.* Relaps pattern of Plasmodium vivax Kheda District, Gujarat. **Indian Journal of Malariology**, v. 27, n. 2, p. 95-9, June, 1990.
- SILVA, A. R. Sobre a tendência da resistência do P. falciparum no Estado do Maranhão. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 14, 1978, João Pessoa. **Resumos ... João Pessoa: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 1978. p. 197.
- SILVA, A.R., CARNEIRO, E.W.B., SANTOS, H.J. Resposta dos plasmódios humanos aos antimaláricos na Ilha de São Luiz, Estado do Maranhão, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 26, n. 3, p. 139-46, 1984.
- SILVA, A.R., SILVA, C.M.P., CARVALHO BRANCO, M.R.F. *et al.* Resultado do uso de um esquema terapêutico para Plasmodium vivax em cinco dias em três municípios da ilha de São Luiz, Estado do Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 22, n. 3, p. 131-36, 1989.
- SINGHI, S., SINGHI, P., SINGH, M. *et al.* Chloroquine-induced involuntary movements. **British Medical Journal**, v. 2, n. 6085, p. 520, 1977.

- SINHA, S., DUA, V.K., SHARMA, V.P. Efficacy of 5 day radical treatment of primaquine in Plasmodium vivax cases at the BHEL Industrial Complex, Hardwar (U.P). **Indian Journal of Malariology**, v. 26, n. 3 , p. 83-6, 1977.
- SOUZA, J.M. Terapêutica de Malária. In: MEIRA, D.A. **Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1991. p. 341-356.
- SOUZA, J.M. Epidemiological distribution of **Plasmodium falciparum** drug resistance in Brazil and its relevance to the treatment and control of malaria. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 87, sup. 3, p. 343 - 348, 1992.
- SOUZA, J.M. Malária autoctone na grande Belém: problema dos poderes constituídos (Estado e Municípios da grande Belém), ao lado das empresas e associações comunitárias das áreas atingidas. **O Plasmódio**, Belém, v.2, n.1, p.1-2, 1995.
- SOUZA, J.M. Terapêutica das malárias vivax e malariae. **O Plasmódio**, Belém, v.2, n. 5, p. 1-2, out. 1995.
- SOUZA, J.M; COUTO, A.A.R.D; SILVA, E.B; ABDON, N.P; SILVA, R.S.U. Malária. In: LEÃO, R.N.Q.(ed.). **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Cejup, 1997. p. 645-669.
- SUAREZ, M.F., QUINONES, M.L., PALACIOS, J.D. *et al.* A first record of DDT resistance in Anopheles darlingi. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 6, n. 1, p. 72-74, 1991.
- TAUIL, P.L. Malária: agrava-se o quadro da doença no Brasil. **Ciência Hoje**, v.2, n.12, p. 58-64, 1984.
- TAUIL, P.L. Incorporação de novas tecnologia - comentários. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 25 , p.100, 1992. Suplemento.
- TAUIL, P.L. Malária: epidemiologia. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Veronesi. tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1997. p. 1264-1268.
- 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.
- TULPULE, A., KRISHNAWAMY, K. Effects of food on bioavailability of chloroquine. **European Journal Clinical Pharmacology.**, v. 23, n. 3, p. 273-276, 1982.
- UCHÔA, R.S., SOUZA, J.M., PINTO, A.Y.N. *et al.* Maior operacionalidade no tratamento da malária vivax. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA

- DE MEDICINA TROPICAL, 30., 1994, Salvador., **Resumos...** Salvador: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1994, p. 271.
- UMEZ-ERONINI, E.M, ERONINI, E.A. Chloroquine induced involuntary movements. **British Medical Journal**, v. 1, n. 6066, p. 945-946, 1977.
- WATERS, A.P. The Ribosomal RNA genes of *Plasmodium*. **Advance in Parasitology**, v. 34 , p. 34-72, 1994.
- WHITBY, M., WOOD, G., VENENDAAL, J.R., RIECKMANN, K. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*. **The Lancet**, v. 2, n. 8676 , p. 1395, 1989.
- WHITE, N.J. Pathophysiology. **Clinics in Tropical Medicine and Communicable Diseases**, v.1 , p.55-90, 1986.
- WHITE, N.J., MILLER, K. D., CHURCHILL, F. C. *et al.* Chloroquine treatment of severe malaria in children. Pharmacokinetics, toxicity, and new dosage recommendations. **New England Journal of Medicine**, v. 319, n. 23 , p. 1493-1500, 1988.
- WOLFE, M.S, CORDERO, J.F. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. **British Medical Journal Clinical Reserch**. v. 290, n. 6480 , p. 1466-1467, 1985.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global malaria control. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 71, n. 3/4, p. 281-284, 1993
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria situation in 1992. Part.I. **Weekly Epidemiological Record**, v. 69, n. 42, p. 309-314, 1994.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria situation in 1990. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 70, n. 6, p. 801-807, 1992.
- ZUCKERMAN, A. Recent studies on factores involved in malarial anemia. **Military Medicine**. v. 131, n. 9, p. 1201-1216, 1966, suplemento.
- ZUMPARO, Y.F., ROCHA, M.O.C., SPANNOL, S.E., FURTADO, C.M.L., GIFFONI, C. Malária como doença do trabalho. REUNIÃO NACIONAL DE PESQUISADORES EM MALÁRIA, 5.; SIMPÓSIO BRASIL-COLÔMBIA SOBRE MALÁRIA, 1., 1996, Belém. **Resumos...** Belém : Instituto Evandro Chagas, 1996. p. 130.

ANEXO 1 - PROTOCOLO EPIDEMIOLÓGICO CLÍNICO-TERAPÊUTICO

MS/FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE / CR DO PARÁ MS/FNS/INSTITUTO EVANDRO CHAGAS MEC/UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ FEP/ESCOLA DE ENFERMAGEM MAGALHÃES BARATA	VIGILÂNCIA DA RESPOSTA DOS PARASITAS DA MALÁRIA A DROGAS/ESQUEMAS TERAPÊUTICOS																																																																																																																																																																																																																																																																																			
GUARDA/PN _____ Lâmina nº _____ Data _____ Diagnóstico _____ Nome do paciente _____ Sexo _____ Idade _____ (anos / meses) Nome do responsável _____ Parentesco _____ Telefone _____ Endereço _____ Perímetro _____ Bairro _____ Local de nascimento _____ Cor da Pele _____ Peso _____ Ocupação principal _____ Ocupação alternativa _____ Localidade de infecção _____ Município _____ UF _____ Período de permanência na área _____ Autoctonia? () sim () não Passado nosológico: nº de vezes que teve malária () nunca () 1 vez () 2 vezes () 3 vezes () 4 vezes () 5 vezes Última vez _____ Medicamento(s) utilizado(s) no último tratamento _____ Quantos dias _____ Data _____ Outras doenças: Hepatite _____ Leishmaniose _____ D. Chagas _____ Amebíase _____ Esquistossomose _____ Outras _____ Alergia? () sim () não A que? _____ Quando adocece, usa remédio de farmácia? () sim () não Caseiro? () sim () não																																																																																																																																																																																																																																																																																				
IEPC – Movimentação do paciente: Nos últimos 12 meses viajou ou pernitoitou fora da localidade onde reside? () sim () não Período _____ Localidade _____ Município _____ UF _____ Motivo da viagem _____ Teve febre na localidade onde dormiu? () sim () não Quantos dias após regressar? _____ Onde pernitoitou havia alguém com febre? _____ Nome _____																																																																																																																																																																																																																																																																																				
HDA – Sinal ou sintoma clínico inicial _____ Data início sintomas _____ Droga(s) utilizada(s) no tratamento atual _____ Formulação da droga (VO, IM, EV) _____ Quantidade (amp., frasc., comp.) _____																																																																																																																																																																																																																																																																																				
SINAIS E SINTOMAS REFERENTES AO QUADRO CLÍNICO E/OU DECORRENTES DE INTOLERÂNCIA OU TOXIDADE DEVIDAS AO MEDICAMENTO (OU ASSOCIAÇÃO DE DROGAS) EM ESTUDO¹																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Sinal/Sintoma / DIA</th> <th>D0</th> <th>D1</th> <th>D2</th> <th>D3</th> <th>D4</th> <th>D5</th> <th>D6</th> <th>D7</th> <th>DX</th> <th>DX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Febre</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Calafrio</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Cefaléia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Artralgia / lumbalgia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Astenia / mialgias</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Tonteira</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Zumbidos / surdez</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Insônia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Náuseas / vômitos</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Epigastralgia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Eructação / flatos</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Diarréia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Colúria</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Oligúria / anúria</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Palidez / icterícia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Prurido / alergia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Tosse / dispnéia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Anorexia nervosa</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Esplenomegalia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Hepatomegalia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Pressão arteriar</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Freq. Respiratória</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Pulso</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Temperatura axilar</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Sinal/Sintoma / DIA	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	DX	DX	Febre											Calafrio											Cefaléia											Artralgia / lumbalgia											Astenia / mialgias											Tonteira											Zumbidos / surdez											Insônia											Náuseas / vômitos											Epigastralgia											Eructação / flatos											Diarréia											Colúria											Oligúria / anúria											Palidez / icterícia											Prurido / alergia											Tosse / dispnéia											Anorexia nervosa											Esplenomegalia											Hepatomegalia											Pressão arteriar											Freq. Respiratória											Pulso											Temperatura axilar											
Sinal/Sintoma / DIA	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	DX	DX																																																																																																																																																																																																																																																																										
Febre																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Calafrio																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Cefaléia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Artralgia / lumbalgia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Astenia / mialgias																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tonteira																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Zumbidos / surdez																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Insônia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Náuseas / vômitos																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Epigastralgia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Eructação / flatos																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Diarréia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Colúria																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Oligúria / anúria																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Palidez / icterícia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Prurido / alergia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tosse / dispnéia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Anorexia nervosa																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Esplenomegalia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Hepatomegalia																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pressão arteriar																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Freq. Respiratória																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Pulso																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Temperatura axilar																																																																																																																																																																																																																																																																																				

¹ As informações deverão ser registradas segundo a convenção que se segue: Ausente/normal=0 Alteração discreta=1 Moderada=2 Severa=3 Severíssima=4

