

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Manual de Terapêutica da Malária

Ministério da Saúde
Fundação Nacional de Saúde





Ministério da Saúde
Fundação Nacional de Saúde

Manual de Terapêutica da Malária

Brasília, dezembro de 2001

© 1973. Ministério da Saúde. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública - Sucam

6ª edição revisada

Tiragem: 20.000 exemplares

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Editor:

Assessoria de Comunicação e Educação
em Saúde – Ascom/Pre/FUNASA.

Setor de Autarquias Sul, Quadra 4, Bloco N, 5º Andar
Sala 517

CEP: 70.070-040 - Brasília - DF

Distribuição e Informação:

Gerência Técnica de Malária. Assessoria de Descentralização e
Controle de Endemias (ASDCE)

Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi)

Fundação Nacional de Saúde (FUNASA)

Setor de Autarquias Sul, Quadra 4, Bloco N, 7º Andar, Sala 713

CEP: 70.070-040 - Brasília - DF

Telefones: (0xx61) 314-6355/314-6481/321-1410/321-2203

Fax: (0xx61) 321-1410/321-2203

E-mail: www.malaria@funasa.gov.br

Impresso no Brasil/*Printed in Brazil*

Manual de Terapêutica da Malária / Colaboração de Agostinho Cruz Marques [et al]. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 2001

104 p. il.

1. Malária - terapêutica. I. Marques, Agostinho Cruz. (col.).
II. Brasil - Ministério da Saúde. III. Brasil - Fundação Nacional de Saúde.

Prefácio

Não obstante o elevado grau de desenvolvimento científico e tecnológico alcançado pela humanidade, os países tropicais e subtropicais não conseguiram, ainda, controlar a malária, entre os problemas de saúde coletiva mais importantes.

Anualmente, milhões de pessoas, nos diferentes continentes padecem dessa enfermidade, e um número considerável chega ao óbito. No Brasil, mais de 60% do seu território possui condições de transmissão da malária ou está em franca fase de transmissão da doença, cuja área endêmica original corresponde a 6,9 milhões de km².

Apesar dos resultados que se vêm obtendo com a adoção da estratégia global de controle integrado da malária, especialmente com a expansão da rede de laboratórios para efetuar o diagnóstico e o tratamento oportuno dos doentes, permitindo o resgate, ainda que parcial, de um dos objetivos do programa, que é diminuir as perdas sociais e econômicas provocadas pela doença, ainda é um desafio para cientistas e trabalhadores da saúde fazer com que essas ações cheguem para todos os que delas necessitem, em especial aqueles que habitam os locais mais isolados e distantes do país, onde de fato a malária é mais incidente e de maior gravidade.

A efetiva integração interinstitucional viabilizada por intermédio da certificação de Estados e Municípios para assumirem a gestão das ações de epidemiologia e controle de doenças, com a clara atribuição de responsabilidade e competências para cada esfera de governo, é mais um grande passo no sentido da consolidação do Sistema Único de Saúde ao disponibilizar o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado, como ações absolutamente indispensáveis ao controle da transmissão da malária na região.

O tratamento correto e oportuno da malária reduzirá sua duração e evitará a ocorrência de complicações e morte. Para que isto se consubstancie, é necessário e fundamental o efetivo envolvimento dos sistemas locais de saúde, especialmente os componentes deste sistema que promovem a atenção básica de saúde, inclusive as estratégias do Programa de Agentes Comunitários de Saúde do Programa de Saúde da Família.

Exercendo uma de suas principais funções dentro do SUS, que é, a normatização e a assessoria técnica a Estados e Municípios, a FUNASA disponibiliza o presente documento como contribuição ao tratamento dos doentes maláricos, beneficiando o controle da endemia.

Este não é um documento final, definitivo; ele será revisado periodicamente, com vistas a sua permanente atualização, seja mediante a incorporação de novos conhecimentos, seja com a introdução de novos esquemas de tratamento e de novas drogas. Um esforço consistente será feito para generalização do seu uso por todas as instituições de saúde.

Mauro Ricardo Machado Costa
Presidente da FUNASA

Apresentação

A partir de 1993, o Brasil vem colocando em prática a estratégia global de controle integrado - “uma ação conjunta e permanente do governo e da sociedade, dirigida para a eliminação ou redução de riscos de adoecer ou morrer de malária” - conforme recomendação da Conferência Ministerial de Amsterdã (Outubro, 1992). Esta estratégia visa prevenir a mortalidade, reduzir a morbidade e aliviar as perdas sociais e econômicas produzidas pela malária, mediante o fortalecimento dos níveis regional e local de atenção à saúde. Estes objetivos deverão ser alcançados pelo diagnóstico precoce e tratamento imediato dos casos, uso de medidas seletivas contra vetores, detecção oportuna de epidemia e avaliação regular da situação local da malária através do monitoramento dos fatores de risco.

Com a publicação da Portaria nº. 1.399, de 15 de dezembro de 1999, regulamentou-se a competência da União, Estados, Municípios e Distrito Federal, na área de Epidemiologia e Controle de Doenças (ECD), definindo-se a sistemática de financiamento dessas ações. Compete ao Ministério da Saúde, através da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), além de participar no financiamento das ações de ECD, exercer a coordenação nacional dessas ações, executando-as de forma complementar à atuação dos Estados ou suplementar e em caráter excepcional, quando constatada insuficiência da ação estadual; definir atividades e parâmetros que integrarão a Programação Pactuada Integrada – PPI-ECD; normatizar e dar assistência técnica a Estados e excepcionalmente a Municípios; garantir a provisão de insumos estratégicos (imunobiológicos, medicamentos, inseticidas e meios de diagnóstico laboratorial); capacitar recursos humanos; assessorar as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde na elaboração do PPI-ECD; fiscalizar, supervisionar e controlar a execução das ações de ECD.

Em muitos países, inclusive no Brasil, seguindo recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a partir de 1993, os antigos programas de erradicação da malária transformaram-se em programas de controle da doença. Não só mudaram seus objetivos como também a metodologia e a estratégia de sua aplicação. A atenção ao doente passou a ser o objetivo fundamental do programa, procurando-se evitar a letalidade e a gravidade da

doença, por meio de ampla oferta de serviços de diagnóstico e de tratamento. Para tal, técnicas de diagnóstico rápido (imunotestes) foram disponibilizadas para aplicação em áreas remotas e de difícil acesso e as unidades de diagnóstico e tratamento foram ampliadas em mais de 350% ao final do ano de 1999. As ações relacionadas ao controle do vetor passaram a ser orientadas pelas características epidemiológicas e entomológicas específicas de cada região.

O Programa de Controle Integrado da Malária (PCIM) no Brasil, incluído com destaque nas ações de ECD, não deve ser entendido como uma atividade autônoma dentro do SUS, mas, pelo contrário, deve estar integrado às outras atividades do Sistema. Não só as ações de diagnóstico e tratamento, mas todos os outros componentes do PCIM estão sendo reformulados dentro da perspectiva do SUS.

Em 2000, entre mais de 2,5 milhões de pessoas suspeitas de malária atendidas em todo o país, foram confirmados 610.760 casos pelo exame parasitológico da gota espessa. Desse total, 608.932 encontravam-se na Amazônia Legal, com maiores contingentes nos Estados do Pará (278.203), Amazonas (96.026) e Maranhão (78.817), os quais reuniram 74% do total de casos de malária da região. Com a implantação em junho de 2000 do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal (PIACM), houve uma redução em 3,5% no número absoluto de casos em relação a 1999, o que se traduz como um reflexo positivo do início da tendência de redução da transmissão da malária na região. Esse Plano tem por objetivo reverter a tendência de crescimento dos casos e de mortes provocados pela doença, assim como fazer recuar esta endemia a um nível epidemiológico sustentável e de controle factível. A principal meta do plano é reduzir em 50% a incidência da malária nos nove estados da Amazônia Legal, até dezembro de 2003, conforme estabelecido no Programa “Avanço Brasil”, do Plano Plurianual de investimentos do Governo Federal para o quadriênio 2000-2003,

Considerando a alta concentração de malária na Amazônia (99,7% dos casos em 2000) e as peculiaridades epidemiológicas locais, foram preparadas propostas em cada Estado da Amazônia Legal, com vistas à elaboração do Plano, que contou com a participação de todas as Secretarias Estaduais de Saúde dos nove Estados envolvidos. Para isso, estratificaram-se, previamente,

as respectivas áreas endêmicas, com base na Incidência Parasitária Anual (IPA). Identificaram-se, em cada unidade federada, as áreas de “alto”, “médio” e “baixo” riscos, priorizando-se, para fins de intensificação das ações, as de “alto risco”, mas mantendo-se ações de vigilância nas demais (Figura 1). Ênfase foi dada à vinculação das ações do PCIM nas atividades dos Programas de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e Programas de Saúde da Família (PSF), objetivando-se ampliar a cobertura do diagnóstico e tratamento dos casos.

A estratégia de distribuição de drogas antimaláricas, os tipos de tratamento apropriados e a participação efetiva dos serviços permanentes de saúde na assistência ao paciente com malária exigem o estabelecimento de normas e orientação suficientemente claras e abrangentes para o atendimento de diferentes situações epidemiológicas e operacionais. Por esta razão, elaborou-se o presente Manual de Terapêutica da Malária, o que se destina ao pessoal de todos os níveis de serviços de saúde, públicos e privados, e deverá contribuir para aprimorar a utilização dos medicamentos antimaláricos, visando ao tratamento oportuno e apropriado de doentes de malária, à prevenção de formas graves e, conseqüentemente, à redução da mortalidade por malária.

Esta edição compreende os seguintes capítulos:

- Considerações gerais sobre a malária
- Terapêutica da malária
- Esquemas de antimaláricos recomendados pelo Ministério da Saúde
- A resposta dos plasmódios ao tratamento
- Profilaxia da malária
- Glossário
- Referências bibliográficas
- Anexos

A nova edição do Manual foi revisada e atualizada por um grupo de especialistas em terapêutica de malária, que integram o Comitê Técnico-Consultivo do PCIM no Brasil:

- Angel Valencia - Organização Pan-Americana da Saúde/OMS
- Antônio Rafael da Silva - Universidade Federal do Maranhão

- Carlos José Mangabeira da Silva - Fundação Nacional de Saúde/MS
- Cor Jesus Fernandes Fontes – Núcleo de Estudos de Doenças Infecciosas e Tropicais de Mato Grosso/UFMT
- Joaquim Caetano de Almeida Netto - Universidade Federal de Goiás
- José Maria de Souza - Instituto Evandro Chagas - Fundação Nacional de Saúde/MS
- Marcos Boulos - Universidade de São Paulo
- Maria das Graças Costa Alecrim - Fundação de Medicina Tropical do Amazonas e UFAM
- Mauro Shugiro Tada - Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia
- Pedro Luiz Tauil - Universidade de Brasília
- Vanize de Oliveira Macedo - Universidade de Brasília
- Wilson Duarte Alecrim - Fundação de Medicina Tropical do Amazonas e UFAM

Sumário

1. Considerações gerais sobre a malária	11
1.1. Introdução	11
1.2. Ciclo biológico dos plasmódios	12
1.3. Manifestações clínicas	14
1.4. Malária não complicada	14
1.5. Malária grave e complicada	15
1.6. Diagnóstico da malária	16
2. Terapêutica da malária	21
2.1. O papel da quimioterapia no controle da malária	21
2.2. Objetivos da quimioterapia da malária	22
2.3. As drogas antimaláricas	23
2.4. Farmacologia dos antimaláricos	24
• Cloroquina	27
• Primaquina	30
• Quinina	34
• Doxiciclina	38
• Mefloquina	40
• Artemisinina e seus derivados	43
• Clindamicina	48
• Tetraciclina	50
• Amodiaquina	53
• Halofantrina	55
3. Esquemas de tratamento para a malária recomendados pelo Ministério da Saúde	59
3.1. Esquemas de primeira escolha	61
• Tabela 1	61
• Tabela 2	62
• Tabela 3	63
• Tabela 4	64

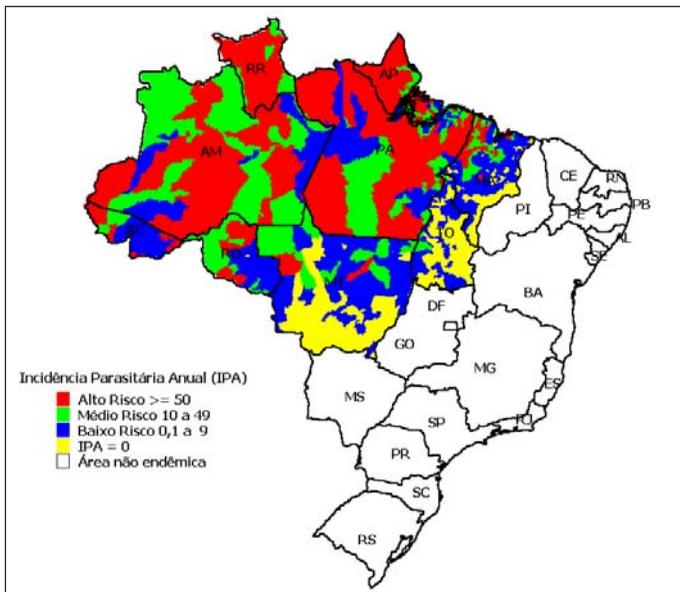
3.2. Esquemas alternativos	65
• Tabela 5	65
• Tabela 6	66
• Tabela 7	67
• Tabela 8	68
• Tabela 9	69
• Tabela 10	70
3.3. Tratamento da malária grave e complicada	71
4. A resposta dos plasmódios ao tratamento	72
4.1. Definição	72
4.2. O espectro da resposta terapêutica	73
4.3. Avaliação da resposta terapêutica antimalárica	73
5. Profilaxia da malária	76
5.1. Medidas de proteção individual	76
5.2. Medidas de proteção coletiva	77
5.3. Informações sobre a quimioprofilaxia	78
5.4. Quimioprofilaxia de recaídas de <i>P. vivax</i> para gestantes e crianças	78
6. Glossário	79
7. Referências bibliográficas	89
8. Anexos	91
• Anexo 1	91
• Anexo 2	94
• Anexo 3	98

1. Considerações gerais sobre a malária

1.1. Introdução

A malária humana, uma doença parasitária que tem como agentes etiológicos protozoários do gênero *Plasmodium*, é transmitida ao homem pela picada de um mosquito do gênero *Anopheles*. Na América Latina, o maior número de casos é verificado na Amazônia Brasileira, com registro de cerca de 500 mil casos/ano. O desenvolvimento intensificado da Amazônia nas décadas de 70 e 80 acelerou o processo migratório, atraindo moradores de outras regiões do país, graças aos projetos de colonização e expansão da fronteira agrícola, construção de estradas e hidrelétricas, projetos agropecuários, extração de madeira e mineração. Nesta região, as precárias condições socioeconômicas da população migrante determinaram a rápida expansão da

Figura 1 - Classificação das áreas de risco para malária, segundo a incidência parasitária anual (IPA) e o local provável de infecção. Brasil, 2000



doença. Em 1999, 632.813 casos da doença foram registrados no Brasil, dos quais 99,7% na Amazônia Legal (divisão política do território nacional que engloba nove Estados: Amazonas, Pará, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá, Mato Grosso, Tocantins e Maranhão). Destacaram-se pela intensidade de transmissão os Estados do Pará, Amazonas e Rondônia, responsáveis por 76% dos casos relatados, prevalecendo as infecções pelo *Plasmodium vivax* (80,8%) sobre o *P. falciparum* (19,2%).

1.2. Ciclo biológico dos plasmódios

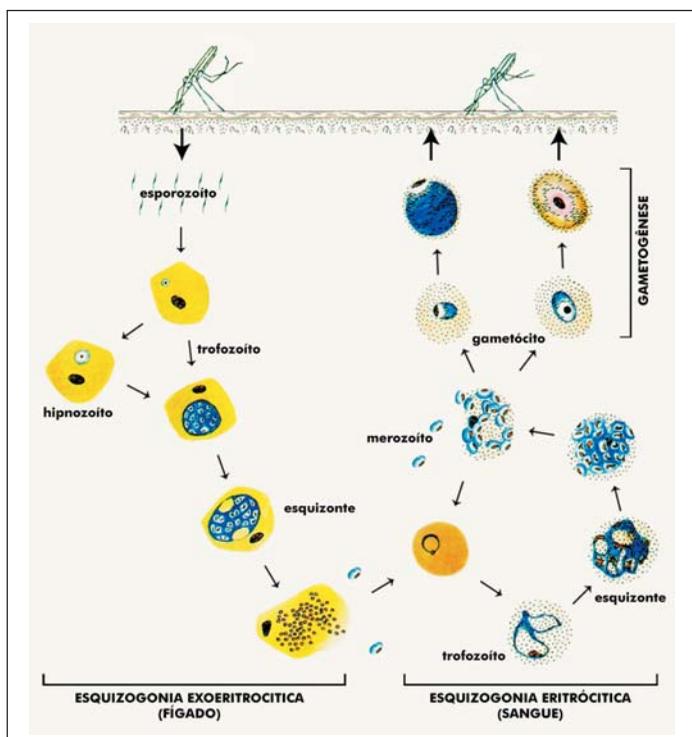
A infecção inicia-se quando esporozoítos infectantes são inoculados no homem pelo inseto vetor. Estas formas desaparecem da circulação sanguínea do indivíduo suscetível dentro de 30 a 60 minutos para alcançarem os hepatócitos, onde evoluem. Após invadir o hepatócito, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos. Estes se multiplicarão por reprodução assexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente a milhares de merozoítos que invadirão os eritrócitos. Esta primeira fase do ciclo é denominada exo-eritrocítica, pré-eritrocítica ou tecidual e, portanto, precede o ciclo sanguíneo do parasito (Figura 2).

O desenvolvimento nas células do fígado requer aproximadamente uma semana para o *P. falciparum* e *P. vivax* e cerca de duas semanas para o *P. malariae*. Nas infecções por *P. vivax*, o mosquito vetor inocula populações geneticamente distintas de esporozoítos: algumas se desenvolvem rapidamente, enquanto outras ficam em estado de latência no hepatócito, sendo, por isso, denominadas hipnozoítos (do grego *hypnos*, sono). Estes hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, em geral dentro de seis meses para a maioria das cepas de *P. vivax*.

O ciclo eritrocítico inicia-se quando os merozoítos teciduais invadem os eritrócitos. O desenvolvimento intra-eritrocítico do parasito se dá por esquizogonia, com conseqüente formação de merozoítos, que se multiplicam por divisão binária, até que são liberados na circulação após ruptura do

eritrócito, para em seguida invadirem novos eritrócitos. Depois de algumas gerações de merozoítos sanguíneos, algumas formas se diferenciam em estágios sexuais, os gametócitos, que não mais se dividem e que seguirão o seu desenvolvimento no mosquito vetor, dando origem aos esporozoítos (Figura 2). O ciclo sanguíneo se repete sucessivas vezes, a cada 48 horas, nas infecções pelo *P. falciparum* e *P. vivax*, e a cada 72 horas nas infecções pelo *P. malariae*. Como no Brasil o *P. falciparum* e o *P. vivax* são os mais importantes, no presente Manual dar-se-á ênfase a essas duas espécies do parasito. A malária por *P. ovale*, ocorrente apenas no continente africano, pode ocasionalmente, ser diagnosticada no Brasil, devendo ser tratada da mesma forma que a malária por *P. vivax*.

Figura 2 - Ciclo biológico do *Plasmodium*



1.3. Manifestações clínicas

O período de incubação da malária varia de acordo com a espécie de plasmódio, sendo de 8 a 12 dias para *P. falciparum*, 13 a 17 para *P. vivax* e 28 a 30 dias para *P. malariae*.

Uma fase sintomática inicial, caracterizada por mal-estar, cefaléia, cansaço e mialgia, geralmente precede a clássica febre da malária. O ataque paroxístico inicia-se com calafrio que dura de 15 minutos a uma hora, sendo seguido por uma fase febril, com temperatura corpórea podendo atingir 41°C ou mais. Após um período de duas a seis horas, ocorre defervescência da febre e o paciente apresenta sudorese profusa e fraqueza intensa.

Após a fase inicial, a febre assume um caráter intermitente, dependente do tempo de duração dos ciclos eritrocíticos de cada espécie de plasmódio: 48 horas para *P. falciparum* e *P. vivax* (malária terçã) e 72 horas para *P. malariae* (malária quartã). Entretanto, a constatação desta regularidade é pouco comum nos dias atuais, em decorrência de: a) tratamento precoce realizado ainda na fase de assincronismo das esquizogonias sangüíneas; b) infecção por populações distintas de plasmódios e 3) infecção em primoinfectados por retardo da resposta imune específica.

1.4. Malária não complicada

As manifestações clínicas mais freqüentemente observadas na fase aguda são comuns às quatro espécies que parasitam o homem.

Em geral, os acessos maláricos são acompanhados de intensa debilidade física, náuseas e vômitos. Ao exame físico, o paciente apresenta-se pálido e com baço palpável. Em áreas de transmissão intensa, como na África, a malária é considerada a principal causa de febre em crianças, sendo um evento raro nos adultos. No Brasil, a febre é referida pela grande maioria dos pacientes.

A anemia, apesar de freqüente, apresenta-se em graus variáveis. Estima-se que cerca de 20% dos pacientes com malária tenham hematócrito inferior a 35% na fase aguda da doença.

1.5. Malária grave e complicada

Adultos não imunes, bem como crianças e gestantes, podem apresentar manifestações mais graves da infecção, podendo ser fatal no caso de *P. falciparum* e que, em geral, é função do nível de parasitemia. Considera-se hiperparasitemia quando estão mais de 2% das hemácias parasitadas no primoinfectado e mais de 5% das hemácias parasitadas naqueles indivíduos que já tiveram várias malárias no passado. Na prática, consideram-se hiperparasitados os pacientes que apresentam, na gota espessa, positividade igual ou superior a três cruzes ou presença de esquizontes com qualquer nível de parasitemia.

Hipoglicemia, convulsões, vômitos repetidos, hiperpirexia, icterícia e distúrbio da consciência, são indicadores de pior prognóstico e podem preceder às seguintes formas clínicas da malária grave e complicada:

Malária cerebral: estima-se que ocorra em cerca de 2% dos indivíduos não imunes, parasitados pelo *P. falciparum*. Os principais sintomas são uma forte cefaléia, hipertermia, vômitos e sonolência. Em crianças ocorrem convulsões. O paciente pode evoluir para um quadro de coma, com pupilas contraídas e alteração dos reflexos profundos.

Insuficiência renal aguda: caracteriza-se pela redução do volume urinário a menos de 400 ml ao dia e aumento da uréia e da creatinina plasmáticas. É mais freqüente em adultos do que em crianças e tem sido descrita como a complicação grave mais freqüente de áreas de transmissão instável, como o Brasil.

Edema pulmonar agudo: é particularmente comum em gestantes e inicia-se com hiperventilação e febre alta. As formas mais graves caracterizam-se por intensa transudação alveolar, com grave redução da pressão arterial de oxigênio (síndrome da angústia respiratória do adulto).

Hipoglicemia: mais freqüente em gestantes e crianças, ocorre geralmente em associação com outras complicações da doença, principalmente a malária cerebral. Os níveis de glicose sanguínea são inferiores a 30 mg/dl e a sintomatologia pode estar ausente ou ser mascarada pela sintomatologia da malária. Pacientes em tratamento com quinina podem apresentar acentuação da hipoglicemia.

Disfunção hepática: definida instalação de icterícia acentuada, com aumento maior que três vezes nos níveis séricos de transaminases.

Hemoglobinúria: caracterizada por hemólise intravascular aguda mácica, acompanhada por hiper-hemoglobinemia e hemoglobinúria, ocorrendo em alguns casos de malária aguda e também em indivíduos que tiveram repetidas formas de malária grave por *P. falciparum*. O paciente apresenta urina cor de coca-cola, vômitos biliosos e icterícia intensa. Necrose tubular aguda com insuficiência renal é a complicação mais freqüente e que pode causar a morte.

Para o diagnóstico de malária grave, algumas características clínicas devem ser observadas atentamente: hiperparasitismo, anemia grave, icterícia, hipertermia mantida, distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio ácido-base, insuficiência respiratória, insuficiência renal, alteração do nível de consciência, colapso circulatório, distúrbios hemorrágicos e da coagulação, hipoglicemia e coma.

1.6. Diagnóstico da malária

Diagnóstico clínico: Por orientação dos programas oficiais de controle, em situações de epidemia e em áreas de difícil acesso da população aos serviços de saúde, indivíduos com febre são considerados portadores de malária. Entretanto, os sintomas da malária são extremamente inespecíficos, não se prestando à distinção entre a malária e outras infecções agudas do homem. Além disso, indivíduos semi-imunes ao plasmódio podem ter parasitos da malária sem sintomas da doença. Portanto, o fundamental no diagnóstico clínico da malária, tanto nas áreas endêmicas como nas não endêmicas, é sempre pensar na possibilidade da doença. Como a distribuição geográfica da malária não é homogênea nem mesmo nos países onde a transmissão é elevada, torna-se importante, durante a elaboração do exame clínico, resgatar informações sobre a área de residência ou relato de viagens indicativas de exposição ao parasito. Além disso, informações sobre transfusão de sangue ou uso de agulhas contaminadas podem sugerir a possibilidade de malária induzida.

Diagnóstico laboratorial: Mesmo após o avanço de técnicas para o diagnóstico da malária ocorrido nas últimas décadas, o exame da gota espessa de sangue continua sendo um método simples, eficaz, de baixo custo e realizável em qualquer lugar. Sua técnica baseia-se na visualização do parasito através de microscopia ótica, após coloração com corante vital (azul de metileno e Giemsa), permitindo a diferenciação específica dos parasitos a partir da análise da sua morfologia e pelos estágios de desenvolvimento dos parasitos encontrados no sangue periférico. A determinação da densidade parasitária, útil para a avaliação prognóstica, deve ser realizada em todo paciente com malária, especialmente nos portadores de *P. falciparum*. Para tal, o exame padrão da gota espessa deve ser de 100 campos microscópicos, examinados com aumento de 600-700 vezes, o que equivale a 0,25 µl de sangue. Um método semiquantitativo de avaliação da parasitemia, expressado em “cruzes”, é então obtido, conforme quadro abaixo:

Quadro 1 - Avaliação semiquantitativa da densidade parasitária por plasmódio na gota espessa de sangue

Número de parasitos contados/campo	Parasitemia qualitativa	Parasitemia quantitativa (por mm ³)
40 a 60 por 100 campos	+ / 2	200-300
1 por campo	+	301-500
2-20 por campo	++	501-10.000
21-200 por campo	+++	10.001-100.000
200 ou mais por campo	++++	> 100.000

Obs.: para exames com menos de 40 parasitos por 100 campos, expressar o resultado pelo número de parasitos contados.

Uma forma mais precisa de quantificar a parasitemia é feita pela contagem simultânea de parasitos e leucócitos em 200-500 campos da gota espessa. Se a contagem global de leucócitos do paciente é conhecida, a razão parasitos/leucócitos da lâmina permitirá a determinação da parasitemia por mm³ de sangue.

Após o surgimento da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, a diferenciação específica dos parasitos tornou-se importante para a orientação do

tratamento. Uma vez que o *P. falciparum* completa o seu ciclo eritrocítico, assexuado, aderido ao endotélio capilar, a sua detecção no exame do sangue periférico é suspeitada quando apenas trofozoítos e gametócitos são visualizados. Em contrapartida, a visualização de todos os estágios de desenvolvimento de ciclo sangüíneo na gota espessa sugere *P. vivax* ou *P. malariae*.

O diagnóstico parasitológico da malária pela gota espessa é dependente dos seguintes fatores:

- a) habilidade técnica no preparo da lâmina, seu manuseio e coloração;
- b) qualidade ótica e iluminação do microscópio;
- c) competência e cuidado por parte do microscopista;
- d) capacidade de detecção de parasitemia igual ou superior a 10-20 parasitos/microlitro de sangue, quando 100 campos microscópicos são examinados por microscopista devidamente treinado.

Atender a todos esses quesitos é impraticável em muitos locais onde a malária ocorre, seja pela precariedade das unidades de saúde ou pela dificuldade de acesso da população aos centros de diagnóstico. Por esta razão, nos últimos dez anos, métodos rápidos, práticos e sensíveis vêm sendo desenvolvidos.

O primeiro deles foi o QBC® (*quantitative buffy coat*). É uma técnica que combina a concentração dos parasitos pela centrifugação do sangue em tubos de micro-hematócrito e a coloração dos ácidos nucléicos (DNA e RNA) do parasito pelo fluorocromo chamado laranja de acridina. É um teste sensível e específico, não necessitando de profissional altamente qualificado para a sua interpretação, útil para bancos de sangue, principalmente de áreas endêmicas, para a triagem de doadores, já que, nessas circunstâncias, o volume de trabalho e a maior probabilidade de baixas parasitemias tornariam impraticável o exame da gota espessa. Trata-se de técnica de alto custo financeiro, já que envolve microscopia epifluorescente e tubos previamente preparados com anticoagulante e corantes especiais. Embora vários estudos tenham mostrado a eficiência do QBC® para o diagnóstico da malária, análises mais recentes têm demonstrado que, embora mais rápido e mais objetivo, o QBC® ainda não se mostrou superior à gota espessa no diagnóstico parasitológico da malária.

Um grande avanço na metodologia diagnóstica da malária foi conseguido a partir de 1993, com o desenvolvimento de ensaios rápidos baseados na captura qualitativa de um antígeno de *P. falciparum*, a proteína 2, rica em histidina (PfHRP2), conhecidos comercialmente como *ParaSight-F*[®] (Becton & Dickinson) e ICT Malária *Pf*[®] (ICT Diagnostics). Fitas de papel de nitrocelulose contendo anticorpo monoclonal específico contra peptídeos da PfHRP2 são a base do teste. Uma gota de sangue é lisada com detergente e a ela aplica-se a fita, sobre a qual o lisado é lentamente absorvido. A reação da PfHRP2 com o seu anticorpo monoclonal é revelada pela adição de anticorpo policlonal anti-HRP2 conjugado com lipossomas contendo o corante sulforodamine B. Para controle do teste, PfHRP2 é também fixada à fita, 8 mm acima do anticorpo monoclonal. Tanto a fita quanto os reagentes são extremamente estáveis, sendo adequados para a realidade de trabalho de campo, onde a temperatura e a umidade são geralmente elevadas e muito variáveis.

Sensibilidades superiores a 95% têm sido reportadas quando o *ParaSight-F*[®] é comparado à gota espessa e com parasitemias superiores a 60 parasitos/ μ l. Entretanto, com parasitemias menores, a sensibilidade diminui drasticamente, sendo inferior a 60% nos casos de parasitemia iguais ou inferiores a 10 parasitos/ μ l. Pela sua praticidade e facilidade de realização, tanto o *ParaSight-F*[®] como o ICT Malária *Pf*[®] têm sido considerados testes úteis para a triagem e mesmo para a confirmação diagnóstica, principalmente em situações onde é complicado processar o exame da gota espessa, como áreas de difícil acesso, ou em situações de baixa parasitemia. No entanto, PfHRP2 só é produzida pelo *P. falciparum*, não sendo possível, portanto, diagnosticar outras espécies de plasmódios com esses testes. Isto representa um inconveniente para a nossa realidade, já que o *P. vivax* é a espécie mais prevalente no Brasil.

Mais recentemente, um outro método de diagnóstico rápido foi desenvolvido, com a vantagem de poder capturar antígenos de *P. falciparum* e *P. vivax* simultaneamente. Trata-se do OpitMAL[®], um teste também baseado em fitas de detecção por imunocromatografia, o qual utiliza anticorpos policlonais e monoclonais marcados com ouro e dirigidos contra a enzima desidrogenase do lactato específica do parasito (pDHL), presente no sangue total do paciente. Esta é uma enzima intracelular produzida em abundância

pelos parasitos vivos, o que permite diferenciar entre fase aguda e convalescença da infecção. Apesar de promissores, os estudos de campo que foram feitos até o momento, para determinar a sua efetividade no diagnóstico da malária, não são suficientes para recomendar a sua utilização no Brasil.

2. Terapêutica da malária

2.1. O papel da quimioterapia no controle da malária

A organização e funcionamento do setor saúde no Brasil passa por um processo de transformação. O princípio da descentralização das ações de saúde, sob uma única direção em cada nível de governo, trouxe uma perspectiva de transformação dos programas verticais de controle de doenças, em particular o da malária. Se é verdade que na área de assistência médica, ambulatorial e hospitalar, grandes passos já foram dados rumo à descentralização das ações, no que se refere ao controle de endemias, especificamente aquelas transmitidas por vetores, só agora, com a publicação da Portaria nº 1.399, de 15/12/1999, este processo poderá ser definitivamente consolidado.

A inexistência, até o momento, de um único tratamento igualmente efetivo contra ambas espécies de plasmódio mais prevalentes em nosso país (*P. vivax* e *P. falciparum*) e a grande dificuldade para, na maioria das vezes, diferenciar clinicamente a infecção por uma ou outra espécie ou por ambas simultaneamente, levam à necessidade de estabelecimento do diagnóstico laboratorial específico para o tratamento adequado dos pacientes. A rede de laboratórios precisa ser estendida por toda a área endêmica e em todas as unidades de saúde, para fornecer resultados rapidamente, viabilizando tratamento adequado precocemente. Por outro lado, fora da área endêmica, é preciso que técnicos de laboratório e médicos estejam atentos e aptos para diagnosticar e tratar corretamente os casos importados de malária, uma vez que o fluxo de pessoas entre as áreas endêmica e não-endêmica é bastante intenso e crescente a cada ano em nosso território.

Para as regiões fora da Amazônia, a proposta é dotar todas as unidades de referência (Anexos 2 e 3) das áreas receptíveis e vulneráveis com drogas antimaláricas e, dependendo da complexidade do serviço, com recursos para tratamento dos casos graves e complicados.

Em áreas endêmicas, quando não for possível o diagnóstico parasitológico (áreas especiais como aldeias indígenas, áreas longínquas ou

de acesso difícil), é recomendado o uso de imunoteste (ParaSight-F®), o qual identifica apenas a malária causada pelo *P. falciparum*. Os doentes com sintomatologia compatível com malária e cujo imunoteste fornecer resultado negativo, serão tratados para a malária vivax.

Quando não disponível o diagnóstico etiológico da malária, seja pelo exame parasitológico ou pelo imunoteste, a presença de sinais e sintomas sugestivos da doença pode ser suficiente para a indicação do tratamento antimalárico (tratamento de caso suspeito). Nesse caso, em áreas onde predomina o *P. falciparum*, o tratamento deverá ser primeiramente dirigido contra esta espécie. Persistindo a sintomatologia ou agravando-se os sinais clínicos, o paciente deverá ser encaminhado para uma unidade de saúde de maior complexidade, onde um profissional experiente deverá atendê-lo.

2.2. Objetivos da quimioterapia da malária

No PCIM, a quimioterapia específica tem um papel fundamental no que se refere à assistência às pessoas diagnosticadas clínica ou laboratorialmente como portadoras da infecção pelo plasmódio. O tratamento adequado e oportuno tanto previne a ocorrência de casos graves e, conseqüentemente, a morte por malária, como elimina fontes de infecção para os mosquitos, contribuindo para a redução da transmissão da doença.

Os objetivos da quimioterapia da malária devem abranger situações bem definidas e estão condicionados aos aspectos clínicos, parasitológicos e epidemiológicos e às disponibilidades de recursos diagnósticos e terapêuticos.

O tratamento da malária visa à interrupção da esquizogonia sangüínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção. Entretanto, pela diversidade do seu ciclo biológico, é também objetivo da terapêutica proporcionar a erradicação de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítas) da espécie *P. vivax*, evitando assim as recaídas. Além disso, a abordagem terapêutica de pacientes residentes em áreas endêmicas deve visar também à redução de fontes de infecção, pelo uso de drogas que eliminam as formas sexuadas dos parasitos.

2.3. As drogas antimaláricas

O tratamento adequado e oportuno da malária é hoje o principal aliado para o controle da doença. Antes do surgimento da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, esta droga era utilizada para as quatro espécies de plasmódios que parasitam o homem. Hoje, além da cloroquina, o *P. falciparum* apresenta resistência a diversos outros antimaláricos, tornando o seu tratamento um dilema para o médico e um desafio para as autoridades de saúde responsáveis pelo controle da malária.

As principais drogas antimaláricas podem ser assim classificadas:

- a) pelo seu grupo químico em **arylaminoálcoois** (*quinina*, *mefloquina* e *halofantrina*), **4-aminoquinolinas** (*cloroquina* e *amodiaquina*), **8-aminoquinolinas** (*primaquina*), **peróxido de lactona sesquiterpênica** (*derivados da artemisinina*), **naftoquinonas** (*atovaquona*) e **antibióticos** (*tetraciclina*, *doxiciclina* e *clindamicina*);
- b) pelo seu alvo de ação no ciclo biológico do parasito em **esquizonticidas teciduais** ou **hipnozoiticidas** (cura radical do *P. vivax*), **esquizonticidas sangüíneos** (promovem a cura clínica), **gametocitocidas** (bloqueia a transmissão) e **esporonticidas** (impede a infecção pelos esporozoítos). Infelizmente, até o momento, nenhuma droga deste último grupo é disponível para uso em humanos.

A decisão de como tratar o paciente com malária deve ser precedida de informações sobre os seguintes aspectos:

- (a) **gravidade da doença**: pela necessidade de drogas injetáveis e com ação mais rápida sobre os parasito, visando reduzir letalidade;
- (b) **espécie de plasmódio**: deve ser diferenciada, em face do perfil variado de resposta do *P. falciparum* aos antimaláricos. Caso não seja possível determinar a espécie do parasito, deve-se optar pelo tratamento do *P. falciparum*, pelo risco de evolução grave;
- (c) **idade do paciente**: pelo pior prognóstico da malária na criança e no idoso;

- (d) história de exposição anterior à infecção:** indivíduos não imunes (primoinfectados) tendem a apresentar formas clínicas mais graves;
- (e) susceptibilidade dos parasitos aos antimaláricos convencionais:** para indicar tratamento com drogas sabidamente eficazes para a área de ocorrência do caso, evitando atraso no efeito terapêutico e agravamento do quadro clínico.

2.4. Farmacologia dos antimaláricos

Os antimaláricos podem ser classificados de diferentes maneiras de acordo com suas características químicas, farmacológicas, seu local de ação no ciclo biológico do parasito, as finalidades com que podem ser utilizadas, seu modo de obtenção, entre outras.

Entretanto, mais importante que o simples conhecimento classificatório dos antimaláricos é a necessidade de familiarização com as suas propriedades farmacocinéticas, eficácia, grau de tolerância e sua capacidade de induzir efeitos tóxicos.

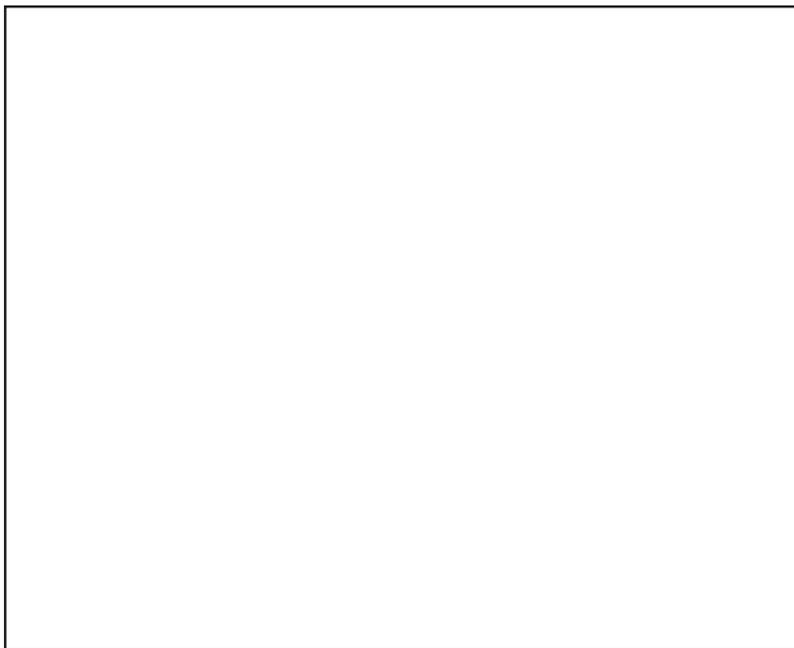
Em termos práticos, é muito útil a classificação dos medicamentos antimaláricos, segundo suas características químicas e segundo o local de ação no ciclo biológico do parasito.

De acordo com suas características químicas, os medicamentos antimaláricos podem ser classificados:

- 4-aminoquinolinas: cloroquina e amodiaquina;
- 8 aminoquinolinas: primaquina;
- Quinolinometanóis naturais: quinina;
- Quinolinometanóis sintéticos: mefloquina;
- Fenantrenometanóis: halofantrina;
- Lactonas sesquiterpênicas: derivados da artemisinina;
- Naftacenos: tetraciclina (doxiciclina);
- Lincosaminas: clindamicina.

A Figura 3 esquematiza o ciclo biológico do plasmódio, o alvo de ação das drogas e os tipos de tratamento que podem ser empregados. O Quadro 2 mostra uma classificação dos antimaláricos que atuam como esquizotocidas sanguíneos, e seu principal mecanismo de ação no plasmódio.

Figura 3 – Representação esquemática do ciclo biológico dos plasmódios e indicação dos alvos de ação dos antimaláricos



Quadro 2 - Classificação dos esquizotônicos e seu mecanismo de ação

Categoria Química	Composto	Mecanismo de Ação
4-aminoquinolinas	Cloroquina Amodiaquina	Digestão de produtos da hemoglobina “
8-aminoquinolinas	Primaquina	Inibe a respiração mitecondrial do parasito
Quinolinometanóis	Quinina Mefloquina Halofantrina	Digestão de produto da hemoglobina “ “
Lactona sesquiterpênica	Artemisinina (qinghaosu)	Metabolismo das proteínas
Éter de lactona sesquiterpênica	Artesunato (derivado hemisuccinil de qinghaosu)	Metabolismo das proteínas
Éter de lactona sesquiterpênica	Artemeter	Metabolismo das proteínas
Derivados de naftaceno	Tetraciclina Doxiciclina	Síntese das proteínas
Lincosaminas	Clindamicina Lincomicina	Síntese das proteínas “

Tem-se, a seguir, uma descrição sucinta dos medicamentos antimaláricos atualmente em uso para o tratamento da malária.

Cloroquina

1. Apresentação

Comprimidos contendo 50 mg, 100 mg e 150 mg de base (como difosfato ou sulfato). Lembrar que a concentração do sal é superior à da base. Os comprimidos contendo 250 mg de sal, equivalente a 150 mg de base são os mais usados pelo Ministério da Saúde. Existem apresentações injetáveis da cloroquina, porém o seu uso não tem sido recomendado, pelo alto risco de efeitos cardiotoxicos agudos e graves.

2. Eficácia

A cloroquina é uma 4-aminoquilonina com rápida atividade esquizonticida para todas as espécies e gametocitocida para *P. vivax* e *P. malariae*. Não tem ação contra as formas hepáticas. Além de seu efeito antimalárico, a cloroquina tem também ação antipirética e anti-inflamatória. Poucas cepas de *P. falciparum* são ainda sensíveis à cloroquina.

3. Dosagem

Tanto crianças quanto adultos devem receber uma dose total de 25 mg de base/kg, administrada no transcorrer de três dias.

Um regime farmacocineticamente adequado consiste em administrar uma dose inicial de 10 mg de base/kg, seguida de 5 mg/kg seis a oito horas após e 5 mg/kg em cada um dos dois dias seguintes. Outro regime mais prático, utilizado em muitas áreas, consiste em 10 mg/kg no primeiro dia, seguida de 7,5 mg/kg no segundo e terceiro dias. Ambos os regimes correspondem a uma dose total de 25 mg/kg (v.g., 1.500 mg de base para um adulto com 60 kg).

4. Uso na gravidez e infância

A cloroquina é uma droga considerada isenta de riscos quando utilizada para tratamento durante a gravidez, assim como para crianças de qualquer idade, nas doses recomendadas no item 3.

5. Eliminação do medicamento

A cloroquina é eficientemente absorvida quando administrada por via oral, alcançando-se concentrações máximas no plasma dentro de 3 h (variando entre 2 a 12 h). A concentração alcançada no plasma dentro de 30 minutos após a administração de uma única dose de 10 mg/kg é, em geral, bem maior que o nível terapêutico para os parasitos sensíveis à cloroquina. Tem elevada capacidade de se ligar aos tecidos, particularmente tecidos dérmicos e oculares contendo melanina. Concentra-se, preferencialmente, em eritrócitos e esta concentração aumenta em eritrócitos parasitados.

6. Efeitos colaterais

São raros os efeitos colaterais graves da cloroquina em doses antimaláricas normais. Porém é comum haver prurido, que pode ser intolerável. Algumas vezes este pode ser aliviado com loção de calamina. Como o prurido pode comprometer a aderência ao tratamento, recomenda-se o uso de um esquizonticida sanguíneo alternativo, que atue com rapidez e eficiência, no caso de recrudescência.

Após a administração de cloroquina podem ocorrer, temporariamente, cefaléia, náusea, sintomas gastrointestinais e “visão turva”. Estes sintomas podem ser evitados administrando-se a dose após a refeição. Em pessoas susceptíveis, pode haver ataque agudo de porfíria e psoríase. Muito raramente têm-se observado leucopenia, descoloramento do cabelo e, em casos extremamente raros, anemia aplástica e perturbações neurológicas, incluindo polineurite, ototoxicidade, convulsões e neuromiopia.

O enfraquecimento irreversível da visão, resultante do acúmulo de cloroquina na retina, é uma complicação rara, porém reconhecida, do tratamento por tempo prolongado. Entretanto, na dose recomendada para o tratamento da malária, esta complicação é extremamente rara.

7. Contra-indicações

- pessoas com hipersensibilidade conhecida à cloroquina;
- portadores de psoríase.

8. Superdosagem

A margem de segurança da cloroquina é baixa. O envenenamento agudo por cloroquina é extremamente perigoso e a morte pode ocorrer em poucas horas. Esta pode ocorrer após a ingestão, por adultos, de uma única dose de 1,5-2,0 g, isto é 2-3 vezes a dose diária para o tratamento. Os sintomas de envenenamento incluem cefaléia, náusea, diarreia, tontura, fraqueza muscular e visão turva. Entretanto, o principal efeito da superdosagem é a toxicidade cardiovascular, com hipotensão, arritmias cardíacas e parada cardíaca irreversível. Por esta razão, quando usada por via endovenosa, a cloroquina deve ser administrada em diluição adequada e lentamente (gota a gota), por um tempo mínimo de quatro horas. Se o paciente for examinado poucas horas depois da administração excessiva por via oral, é necessário induzir o vômito ou fazer a lavagem gástrica o mais rapidamente possível. Caso contrário, o tratamento é sintomático e dirigido particularmente para manter as funções cardiovasculares e respiratórias.

Primaquina

1. Apresentação

Comprimidos contendo 5,0 mg e 15,0 mg de base como difosfato, equivalendo a 8,8 mg e 26,4 mg do sal, respectivamente.

2. Eficácia

A primaquina é uma 8-aminoquinolina altamente ativa contra gametócitos de todas as espécies de malária humana e contra hipnozoítos do *P. vivax*. Este efeito hipnozoiticida da primaquina é função da dose total e não da duração do tratamento.

A primaquina tem ação profilática causal. Porém, até recentemente, esta propriedade não tinha sido avaliada sob condições de exposição natural, devido a sua alta toxicidade em uso prolongado. Existem variações geográficas quanto à sensibilidade de hipnozoítos de *P. vivax* à primaquina.

A primaquina atua também contra as fases assexuadas sangüíneas, mas somente em doses elevadas que, como seria de esperar, poderiam ser tóxicas.

3. Uso terapêutico

▪ Como hipnozoiticida

A primaquina deve ser sempre usada nas infecções naturais por *P. vivax*, objetivando destruir as formas hipnozoíticas.

▪ Como medicamento gametocitocida em infecções por *P. falciparum* (bloqueador de transmissão)

O uso da primaquina, como gametocitocida, deve ser reservado para a esterilização das infecções por *P. falciparum* em pessoas que se mudam para

áreas onde o parasito foi eliminado, mas ainda sejam suscetíveis a sua reintrodução, e para áreas com níveis baixos de transmissão, onde estejam em andamento medidas para a eliminação dessa transmissão. Pode também ser empregada em controle de epidemias, porém sempre em simultaneidade com outras medidas, incluindo o controle de vetores. O tratamento antigametócitos não tem indicação onde, sabidamente, não exista o inseto vetor.

4. Dosagem

4.1. Primaquina para tratamento anti-hipnozoítio em infecções por *P. vivax* (anti-recaída)

Para a infecção por *P. vivax* a primaquina deve ser administrada juntamente com um esquizonticida sangüíneo ativo, tal como a cloroquina, a partir do primeiro dia de tratamento, na dose de 0,50 mg de base /kg de peso, diariamente, durante sete dias. Chegam-se a esses regimes em grande parte por meios empíricos.

Em pacientes diagnosticados como tendo, ou suspeitos de ter, deficiência de G-6-PD, pode-se administrar um regime de tratamento intermitente de 0,75 mg de base/kg semanalmente, durante oito semanas, sob supervisão médica, a fim de reduzir o risco de hemólise. Os pacientes devem ser avisados a suspender o tratamento e procurar assistência médica se ocorrerem dores abdominais, astenia, palidez cutâneo/mucosa ou se observarem escurecimento da urina ou icterícia.

4.2. Primaquina como medicamento gametocítico (bloqueador de transmissão)

A dose gametocitocida de primaquina para adultos e crianças é de 0,5-0,75 mg de base/kg em uma única dose, i.e., 30-45 mg de base para um adulto. O tratamento pode ser dado juntamente com uma droga esquizonticida

sangüínea eficaz, porém a primaquina não deve ser empregada enquanto não se estabilizar a condição do paciente. Assim, recomenda-se que seja administrada no 5º dia após início do tratamento. O regime é bem tolerado e não exige testes prévios de deficiência de G-6-PD.

5. Uso na gravidez e infância

A primaquina é contra-indicada durante a gravidez devido ao risco de hemólise em fetos, que são deficientes de G-6-PD. Também não é indicada em crianças menores de seis meses, pela mesma razão, e ainda porque pode causar hipoplasia ou aplasia medular.

6. Eliminação do medicamento

A primaquina é rapidamente absorvida quando tomada por via oral, mas ocorrem variações individuais no seu perfil farmacocinético. A concentração máxima no plasma ocorre dentro de 1-3 horas, com meia-vida de cerca de cinco horas. É rapidamente metabolizada no fígado, e somente uma pequena porção é excretada inalterada, indicando extensa reciclagem intra-hepática. Duas vias metabólicas importantes foram descritas para a primaquina. Uma leva à formação de 5-hidroxiprimaquina e 5-hidroxidimetilprimaquina (estas possuem ação antimalárica e ambas causam a formação de metahemoglobina); a segunda via resulta na formação de N-acetilprimaquina e um ácido desamino-carboxílico. O metabólito do ácido carboxílico é o principal metabólico em seres humanos e não parece ser ativo contra os plasmódios.

7. Efeitos colaterais

Anorexia, náusea, vômito, dores abdominais e cólicas estão relacionados com a dose e são relativamente raros com as doses diárias de 0,50 mg de base/kg. Sintomas inespecíficos, tais como fraqueza e mal-estar, podem também ser relatados pelos pacientes.

As reações adversas mais graves, com doses mais elevadas, estão relacionadas com o efeito da primaquina nos elementos formados no sangue e medula óssea, resultando em leucopenia, anemia, supressão da atividade mielóide e meta-hemoglobinemia. Nas doses normalmente empregadas, a primaquina não costuma causar granulocitopenia. A ação hemolítica da primaquina aumenta em pessoas com deficiência de G-6-PD. Em geral é leve e autolimitada.

8. Contra-indicações

- na gravidez e para crianças com menos de seis meses, em virtude do risco de hemólise;
- qualquer afecção que predisponha à granulocitopenia, incluindo artrite reumatóide ativa e lúpus eritematoso.

9. Superdosagem

Podem ocorrer sintomas gastrointestinais, fraqueza, meta-hemoglobinemia, cianose, anemia hemolítica, icterícia e depressão da medula óssea. Não existe nenhum antídoto específico e o tratamento é sintomático.

1. Apresentação

Existem muitas apresentações de sais de quinina em comprimidos e injetáveis. As mais comuns são cloridrato de quinina, dicloridrato de quinina e sulfato de quinina que contêm, respectivamente, 82%, 82%, e 82,6% de quinina-base. As apresentações de bissulfato de quinina com 59,2% de quinina-base não são tão amplamente disponíveis. Em geral, tanto a apresentação oral quanto a injetável contêm 500 mg do sal de quinina, equivalendo a 325 mg da base.

2. Eficácia

A quinina é eficaz contra o *P. falciparum*, sendo usada isoladamente em áreas onde as cepas dessa espécie ainda não desenvolveram resistência, ou em associação com antibióticos para aquelas áreas com comprovada resistência a este antimalárico. Quando em uso isolado, associa-se a baixa adesão, devido à necessidade de medicação por pelo menos sete dias, resultando em tratamento incompleto.

No Brasil, a quinina continua sendo a droga de escolha para a malária por *P. falciparum* não grave ou complicada, em associação com doxiciclina ou tetraciclina. Para pacientes com vômitos, a quinina injetável pode ser de grande valia para o tratamento inicial. Uma vez cessado o vômito, institui-se o tratamento pela via oral.

3. Dosagem

A quinina pode ser administrada por via oral ou endovenosa. Se não for possível administrar tratamento oral, a primeira dose de quinina deve ser administrada por via *endovenosa*, mediante infusão lenta em solução isotônica

de glicose, durante quatro horas, tal como para malária com complicações. Sempre que a quinina for administrada por via parenteral, o tratamento oral deve ser reiniciado assim que o paciente o puder suportar e continuado até o fim da série.

Quando em uso isolado, a quinina deve ser dada por sete dias. Se associada a antibióticos, o tempo de uso pode ser reduzido. Para malária sem complicações, a quinina deve ser administrada **se possível por via oral**, obedecendo a um dos regimes abaixo:

Esquema de quinina isolada:

- 25 mg do sal de **quinina**/kg/dia durante sete dias.

Esquema de quinina associada:

- 30 mg do sal de **quinina**/kg/dia durante três dias, com:
 - 3,3 mg/kg/dia de **doxiciclina**, de 12 em 12 horas (exceto para crianças com menos de oito anos de idade, durante a gravidez e para hepatopatas), durante cinco dias, a partir do primeiro dia do uso da quinina;
 - em caso de não disponibilidade da doxiciclina, usar 250 mg de **tetraciclina** três vezes por dia, durante sete dias (exceto para crianças com menos de oito anos de idade, durante a gravidez e para hepatopatas), a partir do primeiro dia do uso da quinina;
 - em caso de impossibilidade de uso da doxiciclina ou tetraciclina (gestantes e crianças menores de oito anos), usar 20 mg/kg/dia de **clindamicina**, em quatro vezes ao dia, durante cinco dias. É difícil o seu uso para crianças, já que não existe apresentação líquida disponível em nosso meio.

Recomendam-se doses de ataque de quinina no tratamento da malária grave e complicada para estabelecer, em poucas horas, o nível ótimo do medicamento no sangue. A dose de ataque deve ser de 20 mg/kg (1ª dose).

Em pessoas idosas a quinina deve ser empregada com cuidado, já que nelas sua metabolização é mais lenta do que em jovens.

4. Uso na gravidez e infância

A quinina pode ser usada durante a gravidez. Estudos já demonstraram que doses terapêuticas de quinina não induzem o parto e que a estimulação das contrações e evidências de sofrimento fetal associados com a quinina podem ser atribuídas à febre e a outros efeitos da malária. Entretanto, o risco de hipoglicemia induzida por quinina é maior para as gestantes do que para as não-gestantes, especialmente em casos graves, sendo necessária uma vigilância especial para essa complicação. A associação recomendada para gestantes e crianças menores de oito anos é a de quinina + clindamicina.

5. Eliminação do medicamento

A quinina é rapidamente absorvida quando tomada oralmente, e o pico da concentração plasmática é alcançado dentro de 1-3 horas. Por ter alta capacidade de ligação às proteínas, distribui-se por todos os fluidos do corpo. Atravessa facilmente a barreira placentária e é encontrada no líquido cefalorraquidiano. A quinina é metabolizada no fígado, tem uma meia-vida de 10-12 horas. O volume de distribuição da droga é menor em crianças que em adultos, e a velocidade de eliminação é mais lenta nos quadros graves da doença.

6. Efeitos colaterais

A quinina pode causar o “cinchonismo”, que se caracteriza por zumbido, audição abafada, algumas vezes vertigem e tontura. Estes sintomas se manifestam quando a concentração total de quinina no plasma é de cerca de 5 mg/l, i.e., no ponto mais baixo da escala terapêutica da droga que é de 5-15 mg/l. Em geral, os sintomas se desenvolvem no segundo ou terceiro dia do tratamento e, quando não muito intensos, não obrigam a suspensão da medicação e são reversíveis.

Os outros efeitos colaterais limitam-se, geralmente, aos sistemas cardiovascular (hipotensão arterial), gastrointestinal e nervoso central. Aparecem como consequência de infusão muito rápida e, também, por causa da acumulação que se segue à administração oral. Sua prescrição deve ser cautelosa para indivíduos que estejam tomando medicamentos tais como beta-bloqueadores, digitálicos e bloqueadores de transporte de cálcio, especialmente em pessoas com cardiopatias. Pode haver aumento de toxicidade para indivíduos que tomaram mefloquina recentemente.

A quinina pode causar hipoglicemia por estimulação da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas. Há grande possibilidade da hipoglicemia ocorrer após infusão endovenosa durante a gravidez porque, nesse período, as células beta também são mais suscetíveis a uma variedade de estímulos.

7. Contra indicações

- hipersensibilidade à quinina;
- cardiopatias graves com arritmia cardíaca;
- tratamento recente com mefloquina.

8. Superdosagem

Uma única dose de mais que 3 g é capaz de causar intoxicação grave e potencialmente fatal, precedida por depressão do sistema nervoso central e convulsões. Arritmias, hipotensão arterial e parada cardíaca podem resultar da ação cardiotóxica. Perturbações visuais podem ser graves, causando cegueira em casos raros. O vômito deve ser induzido e a lavagem gástrica realizada o mais rapidamente possível.

Doxiciclina

1. Apresentação

Cápsulas e comprimidos contendo 100 mg de sal de doxiciclina, como hidrato ou hidrocloreto. Prefere-se a apresentação em comprimidos pela facilidade de fracionamento da dose.

2. Eficácia

A doxiciclina é derivada da oxitetraciclina, tendo espectro de atividade idêntico. Difere das tetraciclinas pelo fato de ser mais completamente absorvida e mais lipossolúvel. Além disso, tem meia vida plasmática mais longa que as tetraciclinas.

A doxiciclina, como as tetraciclinas, deve ser sempre empregada em combinação com outro antimalárico.

3. Dosagem

É usada na dose de 3,3 mg/kg por dia, de 12 em 12 horas. Outros sintomas gastrointestinais podem ser reduzidos se a doxiciclina for tomada junto com uma refeição. Porém, leite e seus derivados devem de ser evitados, já que reduzem a sua absorção.

4. Uso terapêutico

É de esperar que a dosagem da doxiciclina em duas tomadas diárias melhore a adesão, se comparada com a tetraciclina. É sempre usada em associação com outro antimalárico (quinina ou derivado da artemisinina), para tratamento da malária por *P. falciparum*.

A doxiciclina administrada como uma dose diária de 200 mg de sal, durante cinco dias, em combinação com quinina, mefloquina ou artesunato, é eficaz para tratar malária por *P. falciparum* sem complicações.

5. Uso na gravidez, lactação e infância

A doxiciclina é contra-indicada para gestantes e crianças menores de oito anos, já que os riscos de seu uso se assemelham aos da tetraciclina.

6. Eliminação do medicamento

A doxiciclina é rápida e quase totalmente absorvida pelo sistema gastrointestinal e sua absorção não é afetada significativamente pela presença de alimento no estômago ou no duodeno. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de duas horas após a administração oral. Liga-se às proteínas plasmáticas (80-90%), com uma meia-vida biológica em torno de 15-25 h. É metabolizada no fígado e excretada pela via fecal, sendo mais lipossolúvel que a tetraciclina e se distribui amplamente pelos tecidos e fluidos corpóreos.

7. Efeitos colaterais

É comum a irritação gastrointestinal e ocorrem reações fototóxicas e maior vulnerabilidade a eritema solar. Como a tetraciclina, a depressão temporária do crescimento ósseo é em grande parte reversível, porém a descoloração dos dentes e a hipoplasia do esmalte são permanentes. O agravamento de disfunção renal pode ter menos possibilidade de ocorrer que com outras tetraciclinas.

8. Contra-indicações

- hipersensibilidade conhecida às tetraciclinas;
- crianças com menos de oito anos;
- gestante;
- pessoas com disfunção hepática.

Mefloquina

1. Apresentação

Comprimidos contendo 274 mg de cloridrato de mefloquina, equivalente a 250 mg de mefloquina-base. A mefloquina não é disponível para administração parenteral.

2. Eficácia

A mefloquina é um 4-quinolinometanol quimicamente relacionado com a quinina. É um potente esquizotocida sanguíneo, de ação prolongada contra o *P. falciparum* resistente às 4-aminoquinolinas. E também altamente ativa contra o *P. vivax* e *P. malariae*. Não tem ação contra as fases hepáticas dos parasitos e é eficaz contra os gametócitos de *P. vivax*.

3. Dosagem

A dose de mefloquina recomendada para tratamento de malária não complicada em adultos é de 15-20 mg/kg. A melhor solubilidade e a maior biodisponibilidade podem ser alcançadas com a ingestão de água antes da administração do medicamento. Sua biodisponibilidade também aumenta se for tomada depois das refeições. Existem algumas provas de que o risco de vômitos associados com o medicamento pode ser diminuído mediante o tratamento sintomático da febre e uso de antieméticos.

Se ocorrer vômito na primeira hora da ingestão do medicamento, é necessário repetir a dose inteira. O vômito ocorrendo após uma hora da refeição não parece requerer repetição da dose. A administração do medicamento em doses divididas, em intervalos de 6-24 h, melhora substancialmente a tolerância ao medicamento. Há relatos de esofagite após a ingestão de mefloquina,

o que realça a importância de se ingerir a mefloquina com abundante quantidade de água e, de preferência, não imediatamente antes de dormir.

4. Uso na gravidez e infância

A mefloquina pode ser administrada com segurança durante o segundo e o terceiro trimestres de gestação. Os dados sobre seu uso durante o primeiro trimestre de gestação são limitados. Porém a prudência e as recomendações do fabricante indicam que se deve evitar seu uso nesse período.

É eliminada em pequenas quantidades pelo leite materno e sua toxicidade por esta via é desconhecida. Alguns estudos mostram que não ocorrem efeitos colaterais em lactentes de mães que estejam tomando o medicamento.

5. Eliminação do medicamento

A mefloquina tem alta capacidade de ligação a proteínas (98% em plasma) e sua meia vida de eliminação é demorada, variando entre 10 a 40 dias (média de 21 dias) em adultos, porém tendendo a ser mais curta em crianças e gestantes. Verificou-se que a meia vida de eliminação é mais demorada em pessoas caucasianas que em africanas ou tailandesas, sendo a droga extensamente metabolizada no fígado e eliminada principalmente pelas fezes.

Considerando que a meia vida da mefloquina é muito longa, o seu uso em área endêmica deve ser bastante cauteloso, pois o indivíduo pode reinfectar-se e estar com níveis de mefloquina no sangue muito baixos, subterapêuticos, podendo favorecer o aparecimento de cepas resistentes à droga.

6. Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais freqüentes são: tontura, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. Em geral, estes efeitos são leves ou moderados,

autolimitados e não requerem tratamento específico. O vômito e a diarreia são, provavelmente, dependentes da dose e podem interferir com o resultado do tratamento, especialmente em crianças.

O principal temor com relação ao uso da mefloquina, entretanto, relaciona-se ao seu potencial para induzir manifestações neuropsiquiátricas graves.

7. Contra-indicações

A mefloquina é contra-indicada para pessoas que tenham:

- antecedentes de convulsão;
- história de alergia à mefloquina;
- antecedentes de doenças neurológicas ou psiquiátricas;
- recebido tratamento recente com quinina ou halofantrina;
- recebido tratamento com mefloquina nos últimos 21 dias;
- arritmias cardíacas;
- tarefas que exigem boa coordenação e discriminação espacial (tripulantes de aeronaves, operadores de máquinas, motoristas de passageiros e outras).

8. Superdosagem

A indução do vômito e a lavagem gástrica são úteis se efetuadas duas horas depois da ingestão. As funções cardíaca e neuropsiquiátrica devem ser monitoradas nos três primeiros dias de uso.

Artemisinina e seus derivados

1. Apresentação

As apresentações indicadas no Quadro 3 acham-se disponíveis para o tratamento de malária:

Quadro 3 - Apresentação dos derivados de artemisinina

Produto	Apresentação	Concentração
Artesunato	Comprimidos	50 mg
	Cápsula retal	50 mg e 200 mg
	Frascos com pó para injeção	60 mg
Artemeter	Comprimidos	50 mg
	Ampolas de 1 ml	80 mg
Diidroartemisinina	Comprimidos	20 mg

2. Eficácia

A artemisinina (*qinghaosu*) é o princípio antimalárico isolado da *Artemisia annua* L por cientistas chineses. Trata-se de uma lactona de sesquiterpeno com um peróxido como ponte de ligação. A porção ligada ao peróxido parece ser responsável pela atividade antimalárica. A artemisinina e seus derivados são esquizotomicidas sangüíneos potentes e de ação rápida, provocando a eliminação do parasito e melhora dos sintomas em menos tempo que a cloroquina ou a quinina. Não têm ação hipnozoitocida.

A artemisinina é pouco solúvel em óleos ou água e, após derivação do composto precursor, foi possível produzir a diidroartemisinina, os derivados solúveis em óleo (artemeter) e os derivados mais solúveis em água (artesunato de sódio e ácido artelinico). Esses derivados têm ação esquizotomicida sangüínea mais potente que o composto precursor e são eficazes contra parasitos resistentes a todos os demais medicamentos antimaláricos.

Sua atividade antimalárica é rápida e a maioria dos pacientes apresenta melhora clínica dentro de 1-3 dias após o início do tratamento. Entretanto, a taxa de recrudescência é alta quando os medicamentos são empregados em monoterapia.

3. Uso terapêutico

Há uma preocupação geral de que o uso abusivo de apresentações orais de artemisinina e seus derivados poderia acarretar um declínio rápido em sua eficácia. A fim de preservar sua potente ação antimalárica, o uso de artemisinina e seus derivados deve restringir-se principalmente ao tratamento de malária grave em áreas de multirresistência do *P. falciparum*.

O uso desses compostos não é recomendado para o tratamento de malária devido às outras espécies de parasitos humanos.

As apresentações de uso retal têm um papel potencialmente importante no tratamento de infecções por *P. falciparum* sem complicações, sendo indicadas para crianças que estejam apresentando vômitos.

4. Dosagem e administração

Quando empregadas como monoterapia, uma série de no mínimo cinco dias é necessária. Entretanto, a monoterapia não é recomendada, devendo-se associar sempre um outro antimalárico tal como a mefloquina, doxiciclina, tetraciclina ou clindamicina. Assim, os seguintes esquemas podem ser administrados:

Para malária não grave:

Enfatiza-se que estas drogas só deverão ser usadas para malária não grave causada pelo *P. falciparum*, em casos de impossibilidade da administração de outros antimaláricos.

Artesunato oral: dose de 2,4 mg/kg de peso, duas vezes ao dia, no primeiro dia, seguida de 1,2 mg/kg de peso, duas vezes ao dia, do 2º ao 5º dias.

Associar **doxiciclina** (3,3 mg/kg de peso), de 12 em 12 horas durante cinco dias. No sexto dia administrar dose única de **primaquina** (0,75mg/kg), que não é necessária onde, sabidamente, não exista o inseto vetor.

Artemeter intramuscular: dose de 2,4 mg/kg de peso em dose única no primeiro dia. Após 24 horas, aplicar 1,2 mg/kg de peso a cada 24 horas, por quatro dias, totalizando cinco dias de tratamento. Associar **doxiciclina** (3,3 mg/kg de peso), de 12 em 12 horas, durante 5 dias, com dose única de **primaquina** no quinto dia. O uso da primaquina não está indicado onde, sabidamente, não exista o inseto vetor.

A doxiciclina pode ser substituída pela clindamicina endovenosa, na dose de 20 mg/kg/dia, durante cinco dias.

Para malária grave:

Artesunato endovenoso: dose de 2,4 mg/kg na dose inicial, seguida de 1,2 mg/kg, sempre diluída em solução glicosada isotônica a 5% ou 10% (1 ml/kg, máximo de 50 ml), infundida lentamente em dois a cinco minutos por dose. Esta dose deve ser repetida quatro horas, 24 horas e 48 horas após a dose inicial. A partir do 3º dia, iniciar **clindamicina** EV na dose de 20mg/kg de peso por dia, durante cinco dias, dividida em duas tomadas de 12 em 12 horas, ou **mefloquina** 15-20 mg/kg de peso, em dose única, via oral.

Há experiências, na região amazônica, com o uso de doses superiores (2 mg/kg de peso) do artesunato endovenoso para a negatização rápida da parasitemia.

Artemeter intramuscular: dose de 3,2 mg/kg de peso em dose única no primeiro dia. Após 24 horas, aplicar 1,6 mg/kg de peso a cada 24 horas, por quatro dias, totalizando cinco dias de tratamento. A partir do 5º dia iniciar **clindamicina** na dose de 20mg/kg de peso por dia, durante cinco dias, dividida em duas tomadas de 12 em 12 horas, ou **mefloquina** 15-20 mg/kg de peso, em dose única, via oral.

O uso da primaquina não está indicado onde, sabidamente, não exista o inseto vetor.

Quando houver dúvidas quanto à aderência dos pacientes, especialmente pacientes de ambulatório, é indicada a associação com mefloquina (15 mg de base/kg).

A razão de se administrar o segundo antimalárico após o término do derivado da artemisinina é por se considerar haver menos risco de vômito, já que o quadro clínico nesse dia é provavelmente melhor.

5. Uso na gravidez e infância

A malária por *P. falciparum* pode ser particularmente grave durante a gravidez. Por esta razão, a artemisinina e seus derivados podem ser empregados durante o 2º e 3º trimestres da gravidez, em áreas de resistência a múltiplas drogas. Não se recomenda seu uso no primeiro trimestre da gravidez, exceto quando é iminente o risco de vida.

6. Eliminação do medicamento

Tanto a artemisinina quanto seus derivados são rapidamente metabolizados em diidroartemisinina. O artesunato oral é rapidamente absorvido, alcançando nível máximo, tanto do composto precursor como da diidroartemisinina em cerca de 60 min. Farmacocinética semelhante foi relatada após a administração oral de artemeter, com concentrações plasmáticas médias e meias vidas plasmáticas médias de 3 h e 6 h, e 3,1 h e 10,6 h, respectivamente, para o composto precursor e para a diidroartemisinina. As concentrações plasmáticas de artemeter e da diidroartemisinina foram semelhantes tanto em pessoas saudáveis como naquelas com malária aguda sem complicações.

7. Efeitos colaterais

Estudos de toxicidade realizados com cães e roedores indicam que pode ocorrer neurotoxicidade dose/dependente, potencialmente fatal, após injeção intramuscular de artemeter em doses superiores às empregadas para o tratamento da malária. Esse efeito pode ser generalizado, mas afeta principalmente as áreas associadas com funções vestibular, motora e auditiva. Tais efeitos não

têm sido observados nem com a administração endovenosa de artesunato, nem com a administração oral de nenhum dos derivados de artemisinina, o que leva a crer que o efeito se relaciona com moléculas específicas e sua via de administração. Entretanto, a causa parece dever-se mais à manutenção de altos níveis plasmáticos do medicamento e seus metabólitos (pelo depósito intramuscular) do que pela via de administração em si.

Em mais de 2 milhões de pessoas fazendo uso desses medicamentos, não há nenhuma documentação de eventos neurológicos graves. Mesmo assim, o tratamento prolongado com artemisinina e seus derivados deve ser feito com cautela.

8. Contra-indicações

- história de alergia a derivados da artemisinina;
- primeiro trimestre de gestação.

9. Superdosagem

Não se tem experiência com superdosagem da artemisinina e seus derivados.

Clindamicina

1. Apresentação

Cápsulas ou comprimidos com 75 mg, 150 mg e 300 mg de base como cloridrato. Ampolas com 300mg ou 600 mg de fosfato de clindamicina.

2. Eficácia

A clindamicina é um antibiótico semi-sintético derivado do grupo da lincosamina. Como a tetraciclina, é um esquizonticida sanguíneo eficiente, com ação relativamente lenta e espectro de atividade semelhante. Como com a doxiciclina e a tetraciclina, é uma opção para ser empregada em combinação com a quinina ou derivados da artemisinina para o tratamento da malária por *P. falciparum*. Entretanto, é mais tóxica e mais cara que a doxiciclina e a tetraciclina e, portanto, só deve ser empregada quando as outras forem contra-indicadas ou não estiverem disponíveis.

3. Dosagem

- 20 mg/kg/dia, a cada 12 horas, durante cinco dias. No caso de fosfato de clindamicina, a dose pode ser empregada a cada 8-12 horas.

Deve ser administrada com alimentos e com grande quantidade considerável de água, quando administrada pela via oral.

4. Uso na gravidez e infância

Diferentemente da tetraciclina e da doxiciclina, não há relato da clindamicina causar efeitos colaterais durante a gravidez, embora atravesse a barreira placentária e possa acumular-se no fígado do feto. Também é excretada pelo leite materno, porém sem nenhum efeito negativo aparente. A clindamicina

não é, portanto, contra-indicada para o tratamento da malária durante a gravidez e infância.

5. Eliminação do medicamento

Cerca de 90% da clindamicina administrada por via oral é absorvida pelo tubo gastrointestinal, alcançando concentração plasmática máxima em cerca de uma hora depois da administração. É rapidamente hidrolisada à base livre e extensamente distribuída pelos tecidos e fluidos do corpo. Mais de 90% da clindamicina circulante se ligam às proteínas plasmáticas. A meia vida no plasma é de 2-3 horas, embora possa ser mais longa em neonatos e em pessoas com deterioração renal. Só é metabolizada em parte, provavelmente no fígado. Há metabólitos ativos e inativos, sendo a droga eliminada pela via fecal, em grande parte inalterada. A eliminação de metabólitos é lenta e dura vários dias.

6. Efeitos colaterais

Sintomas gastrointestinais incluindo náusea, vômito e dores ou cólicas abdominais são freqüentes. A clindamicina não deve ser administrada em pacientes com diarreia ou quando, durante o uso, esta complicação surgir, deve-se suspender a droga.

Reações de hipersensibilidade, incluindo erupções cutâneas e urticária, bem como neutropenia e trombocitopenia são menos freqüentes.

7. Contra-indicações

- hipersensibilidade à clindamicina ou à lincomicina;
- diarreia.

Tetraciclina

1. Apresentação

Cápsulas ou comprimidos contendo 250 mg de cloridrato de tetraciclina, equivalente a 231 mg de tetraciclina-base.

2. Eficácia

A tetraciclina é um antimicrobiano de amplo espectro com ação potente, porém lenta, contra as fases sangüíneas assexuadas dos plasmódios. Tem, também, ação contra as fases intra-hepáticas primárias do *P. falciparum*. A combinação de quinina com tetraciclina, administrada durante 5-7 dias, ainda é altamente eficaz para tratamento desta espécie no Brasil, onde já existe resistência a múltiplos medicamentos. O único inconveniente com essa associação é o tempo prolongado de tratamento, dificultando a adesão.

3. Uso terapêutico

A tetraciclina só deve ser empregada em combinação com a quinina ou derivados da artemisinina no tratamento da malária por *P. falciparum*, para reduzir o risco de recrudescência. Sua absorção é prejudicada se administrada próximo das refeições ou com leite e seus derivados.

4. Dosagem

Em combinação com a quinina, a tetraciclina deve ser usada na dosagem abaixo:

- 30 mg de **quinina**/kg/dia, de 12 em 12 horas, durante 3 dias;
- 250 mg de **tetraciclina** três vezes por dia, durante sete dias (não

usar em crianças com menos de oito anos de idade, durante a gravidez, pacientes com hepatopatias ou insuficiência renal.

Em combinação com o artesunato oral, na seguinte dose:

- **Artesunato oral:** dose de 4 mg/kg de peso, duas vezes ao dia, no primeiro dia, seguida de 2 mg/kg de peso, duas vezes ao dia, do 2º ao 5º dias, com dose única de **primaquina** no quinto dia. O uso da primaquina não está indicado onde, sabidamente, não exista o inseto vetor;
- **Tetraciclina:** 250 mg três vezes por dia, durante sete dias (não usar em crianças com menos de oito anos de idade, durante a gravidez, pacientes com hepatopatias ou insuficiência renal).

5. Uso na gravidez, lactação e infância

A tetraciclina é contra-indicada na gravidez e em crianças menores de oito anos. Prejudica a calcificação óssea no feto e pode resultar em osteogênese anormal e hipoplasia do esmalte dentário. As tetraciclinas atravessam a barreira placentária e são encontradas no leite materno. Portanto, não devem ser usadas por mulheres durante o período de amamentação.

6. Eliminação do medicamento

A absorção da tetraciclina pelos intestinos é sempre incompleta e pode ser ainda prejudicada por substâncias alcalinas, agentes de quelação e, em particular, por leite e produtos lácteos, bem como alumínio, cálcio, magnésio e sais férricos. A concentração máxima no plasma ocorre dentro de quatro horas, com uma meia vida de eliminação de cerca de oito horas. A eliminação dá-se especialmente pela urina, e a circulação entero-hepática origina altas concentrações da droga na bile e no fígado.

7. Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns com a administração de tetraciclina são gastrointestinais, incluindo dor epigástrica, mal-estar abdominal, náusea, vômito e diarreia. Esses sintomas relacionam-se, em geral, com a dosagem e podem ser aliviados com a administração de doses menores e mais frequentes.

As tetraciclinas podem produzir distúrbios na ossificação e, em geral, são contra-indicadas durante a gravidez e para crianças com menos de oito anos. A depressão passageira do crescimento ósseo é em grande parte reversível. A descoloração dos dentes e a displasia do esmalte é permanente em crianças, inclusive àquelas expostas *in útero*.

São raras as reações de hipersensibilidade. Há relatos de erupções morbiliformes, urticária, erupções medicamentosas fixas, dermatite esfoliativa, quilose, glossite e vaginite, bem como angioedema, anafilaxia e “*pseudotumour-cerebri*”.

8. Contra-indicações

- hipersensibilidade conhecida às tetraciclinas;
- pessoas com disfunção renal ou hepática pré-existente;
- crianças com menos de oito anos;
- gestantes.

Amodiaquina

1. Apresentação

Comprimidos com 200 mg e 600 mg de base (como dicloridrato) ou 153,1 mg de base (como cloridrato). Deve-se lembrar que a concentração do sal é superior à da base.

2. Eficácia

A amodiaquina é uma 4-aminoquilonina com estrutura química semelhante à cloroquina. Alguns estudos mostraram que seu efeito esquizotocida para todas as espécies e gametocitocida para *P. vivax* e *P. malariae* é levemente superior ao da cloroquina, eliminando mais rapidamente a parasitemia e a febre. Porém, na maior parte das áreas endêmicas do mundo, o *P. falciparum* já é resistente a amodiaquina. Não tem ação contra as formas hepáticas. Também tem também ação antipirética e anti-inflamatória.

3. Dosagem

Tanto crianças quanto adultos devem receber uma dose total de 25 mg de base/kg, administrada no transcorrer de três dias.

Um regime farmacocineticamente adequado consiste em administrar uma dose inicial de 10 mg de base/kg, seguida de 5 mg/kg seis a oito horas após e 5 mg/kg em cada um dos dois dias seguintes. Outro regime mais prático, utilizado em muitas áreas, consiste em 10 mg/kg no primeiro e segundo dias, e de 5 mg/kg no terceiro dia. Ambos os regimes correspondem a uma dose total de aproximadamente 25 mg/kg (v.g., 1.530 mg de base para um adulto com 60 kg).

4. Uso na gravidez e infância

A amodiaquina é considerada segura para tratamento da malária durante a gravidez, assim como para crianças de qualquer idade.

5. Eliminação do medicamento

A amodiaquina é eficientemente absorvida quando administrada por via oral. Rapidamente sofre metabolismo no fígado, formando um metabólito ativo, a desetilamodiaquina. Este metabólito é concentrado nos eritrócitos e lentamente eliminado, com meia vida plasmática de até 18 dias.

6. Efeitos colaterais

São, em geral, semelhantes aos da cloroquina, sendo os mais comuns: náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia e prurido. A amodiaquina pode induzir, mesmo que raramente, hepatite tóxica e agranulocitose.

7. Contra-indicações

- pessoas com hipersensibilidade conhecida a amodiaquina;
- portadores de insuficiência hepática.

8. Superdosagem

Há relatos de que doses elevadas de amodiaquina podem provocar síncope, espasticidade, convulsões e movimentos involuntários. Não existem relatos de complicações cardiovasculares. Após administração excessiva por via oral, é necessário induzir o vômito ou fazer a lavagem gástrica o mais rapidamente possível.

Halofantrina

1. Apresentação

Comprimidos contendo 250 mg de cloridrato de halofantrina (233 mg de base). A suspensão pediátrica contém 100 mg de cloridrato de halofantrina (93,2 mg de base) em 5 ml, i.e., 20 mg de sal/ml. **Ainda não é utilizada no Brasil.**

2. Eficácia

A halofantrina é um metanol de fenantreno com ação esquizotóxica sanguínea sobre todas as espécies de plasmódio. É fácil induzir resistência à halofantrina em modelos animais. Em condições naturais, é possível o desenvolvimento de resistência cruzada mefloquina e quinina. A halofantrina não atua contra gametócitos ou sobre as fases hepáticas dos parasitos da malária.

3. Uso terapêutico

A halofantrina tem sido pouco utilizada em programas de controle da malária devido ao seu custo elevado, à variabilidade de sua biodisponibilidade, sua resistência cruzada com a mefloquina e ao fato de haver relatos de cardiotoxicidade em certos grupos de risco após a dosagem padrão. Pode-se, porém, empregá-la, em base individual, a pacientes que se saiba não terem cardiopatias, em áreas onde seja prevalente a resistência a múltiplas drogas e onde não se disponha de nenhum outro anti-malárico eficaz. Conseqüentemente, a halofantrina só deve ser usada por orientação médica.

4. Dosagem e administração

A dose padrão, tanto para adultos quanto para crianças, é de 8 mg de base/kg, em três doses de seis em seis horas, i.e., uma dose total de 24 mg de

base/kg, o equivalente em adultos a 1.500 mg de base. Recomenda-se uma segunda série terapêutica uma semana depois do tratamento inicial, para pacientes não imunes, a fim de assegurar a cura completa.

A absorção da halofantrina aumenta em cerca de seis vezes em pessoas que estejam ingerindo refeições ricas em gorduras, em comparação com outras pessoas sem o consumo recente de alimentos. Níveis séricos mais elevados se correlacionam com intervalos QT_c mais longos. **Assim, não se recomenda a administração do medicamento junto com as refeições.**

5. Uso na gravidez e infância

A halofantrina não deve ser usada por gestantes ou lactentes, a não ser que o benefício supere o risco potencial para a mãe, o feto ou o recém-nascido. Não existem informações circunstanciadas sobre a toxicidade da halofantrina em crianças.

6. Eliminação do medicamento

A halofantrina é uma base lipofílica fraca, altamente insolúvel na água. A absorção sistêmica das atuais apresentações, é imprevisivelmente variável, porém aumenta até seis vezes com a ingestão de alimentos ricos em gordura. A meia vida de eliminação varia de acordo com o indivíduo, mas em geral é de 24-48 horas para a droga precursora e o dobro desse tempo para o metabólito biologicamente ativo. A meia vida de eliminação funcional é, portanto, de 4-5 dias. A principal via de eliminação é a fecal.

7. Efeitos colaterais

Em geral são leves e reversíveis, tais como náusea, dores abdominais, diarreia, prurido e erupções cutâneas. Entretanto, em estudos realizados em outros países, foi demonstrado prolongamento do intervalo QT na dose pa-

drão recomendada, havendo raros relatos de arritmias ventriculares graves, algumas vezes fatais.

8. Contra-indicações

- história de alergia à halofantrina;
- cardiopatia;
- uso de outras drogas (antimoniais por exemplo), ou presença de qualquer condição associada a aumento do intervalo QTc no eletrocardiograma ;
- tratamento com mefloquina nos últimos 21 dias;
- gestantes e crianças com menos de um ano de idade.

9. Superdosagem

Não se tem experiência com superdosagem aguda com a halofantrina. Aconselha-se a indução do vômito ou a lavagem gástrica imediata. As medidas de apoio devem incluir monitoração com ECG.

3. Esquemas de tratamento para a malária recomendados pelo Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde, por intermédio da FUNASA, apresenta nas Tabelas de 1 a 11 todos os esquemas terapêuticos antimaláricos preconizados no Brasil, de acordo com o grupo etário dos pacientes. Embora as dosagens constantes nas tabelas levem em consideração o peso pela idade do paciente, é recomendável que, sempre que possível e para garantir boa eficácia e baixa toxicidade no tratamento da malária, as doses dos medicamentos sejam fundamentalmente ajustadas ao peso do paciente. Entretanto, como nem sempre é possível dispor de uma balança para verificação do peso, apresenta-se no Quadro 4 abaixo a relação do peso segundo a idade dos pacientes. Chama-se a atenção para a necessidade de, sempre que surgirem dúvidas, recorrer-se ao texto deste manual e de outras fontes de consulta (vide tópico Referências Bibliográficas), para melhor esclarecimento.

Quadro 4 - Equivalência entre Grupo Etário e Peso Corporal Aproximado

Grupos Etários	Peso Corporal
Menor de 6 meses	Menos de 5 Kg
6 a 11 meses	5 a 9 Kg
1 a 2 anos	10 a 14 Kg
3 a 6 anos	15 a 19 Kg
7 a 11 anos	20 a 29 Kg
12 a 14 anos	30 a 49 Kg
15 ou mais anos	50 Kg ou mais

Observação importante:

É da maior importância que todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento da malária, desde o auxiliar de saúde da comunidade até o médico, orientem adequadamente, com uma linguagem compreensível, os pacientes quanto ao tipo de medicamen-

to que está sendo oferecido, a forma de ingeri-lo e os respectivos horários. Muitas vezes, os pacientes são pessoas humildes que não dispõem nem mesmo de relógio para verificar as horas.

O uso de expressões locais para a indicação do momento da ingestão do remédio é recomendável. A expressão de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas, muitas vezes não ajuda os pacientes a saber quando devem ingerir os medicamentos. Por outro lado, sempre que possível deve-se orientar os acompanhantes ou responsáveis, além dos próprios pacientes, pois geralmente estes, além de humildes, encontram-se desatentos como consequência da febre, das dores e do mal-estar causados pela doença.

O tratamento da malária, mesmo em nível periférico, é muito complexo. Dificilmente, apenas um medicamento é utilizado. Em geral são dois ou três diferentes drogas associadas. É muito fácil haver confusão e troca de medicamentos. Em vários lugares, as pessoas que distribuem os remédios e orientam o seu uso utilizam-se de envelopes de cores diferentes para cada medicamento. O importante é que se evite ingestão incorreta dos remédios, pois as consequências podem ser graves.

3.1. Esquemas de primeira escolha

Tabela 1 - Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias

Grupos Etários	Drogas e Doses							
	1º dia			2º e 3º dias			4º ao 7º dias	
	Cloroquina comprimido	Primaquina comprimido		Cloroquina comprimido	Primaquina comprimido		Primaquina comprimido	
		Adulto	Infantil		Adulto	Infantil	Adulto	Infantil
Menor de 6 meses	1/4	-	-	1/4	-	-	-	-
6 a 11 meses	1/2	-	1	1/2	-	1	-	1
1 a 2 anos	1	-	1	1/2	-	1	-	1
3 a 6 anos	1	-	2	1	-	2	-	2
7 a 11 anos	2	1	1	1 e 1/2	1	1	1	1
12 a 14 anos	3	1 e 1/2	-	2	1 e 1/2	-	1 e 1/2	-
15 ou mais	4	2	-	3	2	-	2	-

Primaquina: comprimidos para adultos com 15mg da base e para crianças com 5mg da base. A cloroquina e a primaquina deverão ser ingeridas preferencialmente às refeições. Não administrar primaquina para gestantes e crianças até 6 meses de idade. Ver Tabela 10. Se surgir icterícia, suspender a primaquina.

Tabela 2 -Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com **quinina** em três dias + **doxiciclina** em cinco dias + **Primaquina** no 6º dia

Grupos Etários	Drogas e Doses			
	1º, 2º e 3º dias		4º e 5º dias	6º dia
	Quinina comprimido	Doxiciclina comprimido	Doxiciclina comprimido	Primaquina comprimido
8 a 11 anos	1 e 1/2	1	1	1
12 a 14 anos	2 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2	2
15 ou mais anos	4	2	2	3

A dose diária da quinina e da doxiciclina devem ser divididas em duas tomadas, de 12/12 horas.

A doxiciclina e a primaquina não devem ser dadas a gestantes. Neste caso, usar Tabela 7.

Para menores de 8 anos e maiores de 6 meses de idade, usar a Tabela 6.

Tabela 3 - Esquema recomendado para tratamento das infecções mistas por *Plasmodium vivax* + *Plasmodium falciparum* com mefloquina em dose única e primaquina em 7 dias

Grupos Etários	Drogas e Doses				
	1º dia			2º ao 7º dias	
	Mefloquina comprimido	Primaquina comprimido		Primaquina comprimido	
		Adulto	Infantil	Adulto	Infantil
Menor de 6 meses	*	-	-	-	-
6 a 11 meses	1/4	-	1/4	-	1
1 a 2 anos	1/2	-	1/4	-	1
3 a 4 anos	1	-	1/2	-	2
5 a 6 anos	1 e 1/4	-	1/2	-	2
7 a 8 anos	1 e 1/2	-	1	1	1
9 a 10 anos	2	-	1	1	1
11 a 12 anos	2 e 1/2	-	2	1 e 1/2	-
13 a 14 anos	3	-	2	1 e 1/2	-
15 ou mais	4	2	-	2	-

* Calcular 15 a 20 mg/kg de peso.

A dose diária de mefloquina pode ser dividida em duas tomadas com intervalo de até 12 horas.

Não usar primaquina em gestantes e menores de 6 meses. Ver Tabela 10.

Tabela 4 - Esquema recomendado para tratamento das infecções por *Plasmodium malariae* com cloroquina em 3 dias

Grupos Etários	Drogas e Doses		
	Cloroquina comprimido		
	1º dia	2º dia	3º dia
Menor de 6 meses	1/4	1/4	1/4
6 a 11 meses	1/2	1/2	1/2
1 a 2 anos	1	1/2	1/2
3 a 6 anos	1	1	1
7 a 11 anos	2	1 e 1/2	1 e 1/2
12 a 14 anos	3	2	2
15 ou mais anos	4	3	3

Obs. Diferente do *P. vivax*, não se usa primaquina para o *P. malariae*.

3.2. Esquemas alternativos

Tabela 5 - Esquema alternativo para tratamento das infecções por *Plasmodium vivax* em crianças apresentando vômitos, com cápsulas retais de **artesanato** em 4 dias, e **primaquina** em 7 dias

Grupos Etários	Drogas e Doses			
	1º, 2º e 3º dias	4º dia	5º ao 11º dias	
	Artesunato cápsula retal	Artesunato cápsula retal	Primaquina comprimido	
Adulto			Infantil	
1 a 2 anos	1	1	-	1
3 a 5 anos	2 (A)	1	1/2	-
6 a 9 anos	3 (B)	1	-	2
10 a 12 anos	3 (B)	3 (B)	1	-

Cápsula retal com 50 mg. A cápsula retal pode ser conservada à temperatura ambiente.

Primaquina infantil e adulto com 5mg e 15 mg de primaquina-base, respectivamente.

A dose de primaquina é de 0,50 mg/kg de peso e deve ser ingerida, preferencialmente, às refeições.

(A) Administrar uma cápsula retal de 12 em 12 horas;

(B) Administrar uma cápsula retal de 8 em 8 horas.

Para menores de um ano e maiores de 12 anos, usar a Tabela 1 deste manual.

Obs. Não usar este esquema para crianças com diarreia.

Tabela 6 - Esquema alternativo para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* com **mefloquina** em dose única, e **primaquina** no 2º dia

Grupos Etários	Drogas e Doses		
	1º dia	2º dia	
	Mefloquina comprimido	Primaquina comprimido	
		Adulto	Infantil
Menor de 6 meses	*	-	-
6 a 11 meses	1/4	-	1
1 a 2 anos	1/2	1/2	-
3 a 4 anos	1	1	-
5 a 6 anos	1 e 1/4	1	-
7 a 8 anos	1 e 1/2	1 e 1/2	-
9 a 10 anos	2	1 e 1/2	-
11 a 12 anos	2 e 1/2	1 e 1/2	-
13 a 14 anos	3	2	-
15 ou mais	4	3	-

* Calcular 15 a 20 mg/kg de peso.

A dose diária da mefloquina pode ser dada em duas tomadas com intervalo máximo de 12 horas.

Não usar mefloquina se tiver usado quinina nas últimas 24 horas.

Não se deve usar mefloquina em gestantes do primeiro trimestre.

Não usar primaquina em gestantes e menores de 6 meses.

Tabela 7 - Tratamento alternativo das infecções por *Plasmodium falciparum* com **quinina** em 7 dias

Grupos Etários	Drogas e Doses
	Quinina comprimido (Dose diária durante 7 dias)
Menor de 6 meses	1/4
6 a 11 meses	1/2
1 a 2 anos	3/4
3 a 6 anos	1
7 a 11 anos	1 e 1/2
12 a 14 anos	2
15 ou mais anos	3

A dose diária de quinina deve ser fracionada em 3 tomadas de 8/8 h.

Tabela 8 - Esquema alternativo para tratamento das infecções por *Plasmodium falciparum* de crianças, com cápsulas retais de artesunato em 4 dias, e dose única de mefloquina no 3º dia e primaquina no 5º dia

Grupos Etários	Drogas e Doses				
	1º e 2º dias	3º dia		4º dia	5º dia
	Artesunato cápsula retal	Artesunato cápsula retal	Mefloquina comprimido	Artesunato cápsula retal	Primaquina (Adulto)
1 a 2 anos	1	1	1/2	1	1/2
3 a 5 anos	2 (A)	2 (A)	1	1	1
6 a 9 anos	3 (B)	3 (B)	1 e 1/2	1	1 e 1/2
10 a 12 anos	3 (B)	3 (B)	2 e 1/2	3 (B)	2

A cápsula retal pode ser conservada à temperatura ambiente.

A mefloquina pode ser administrada na dose de 15-20 mg/kg, dividida em duas tomadas, com intervalo de 12 horas.

(A) Administrar uma cápsula retal de 12 em 12 horas;

(B) Administrar uma cápsula retal de 8 em 8 horas.

Para menores de um ano usar a Tabela 7, e maiores de 12 anos, usar as Tabelas 2 ou 6 deste manual.

Obs. Não usar este esquema para crianças com diarreia.

Tabela 9 - Esquema alternativo para tratamento das infecções mistas por *Plasmodium vivax* + *Plasmodium falciparum* com **quinina** em 3 dias, **doxiciclina** em 5 dias e **primaquina** em 7 dias

Grupos Etários	Drogas e Doses					
	1º, 2º e 3º dias		4º dia	5º dia		6º ao 11º dias
	Quinina comprimido	Doxiciclina comprimido	Doxiciclina comprimido	Doxiciclina comprimido	Primaquina comprimido (Adulto)	Primaquina comprimido (Adulto)
8 a 11 anos	1 e 1/2	1	1	1	1	1
12 a 14 anos	2 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2	1 e 1/2
15 ou mais anos	4	2	2	2	2	2

A dose diária de quinina e de doxiciclina deve ser fracionada em duas tomadas de 12/12 horas.
 Não usar doxiciclina e primaquina em gestantes. Nesses casos, usar a Tabela 7 e ver a Tabela 10.
 Para menores de 8 anos usar as Tabelas 2 ou 6 deste manual.

Tabela 10 - Esquema de prevenção de **recaída** da malária por *Plasmodium vivax*, com **cloroquina** em dose única semanal, durante **3 meses***

Peso (kg)	Idade	Número de comprimidos (150 mg/base) por semana
5-6	< 4 meses	1/4
7-14	4 meses a 2 anos	1/2
15-18	3-4 anos	3/4
19-35	5-10 anos	1
36 e mais	11 e + anos	2

* Esquema recomendado para pacientes que apresentam recaídas após tratamento correto, e para gestantes e crianças menores de 1 ano. Só deve ser iniciado após o término do tratamento com cloroquina em 3 dias.

3.3. Tratamento da malária grave e complicada

Quadro 5 - Esquema recomendado para malária grave por *P. falciparum*

Droga	Observações Importantes
<p>1. Primeira Escolha Derivados da Artemisinina</p> <p>A Artesunato endovenoso: 2,4 mg/kg como dose de ataque e 1,2 mg/kg nos momentos 4, 24 e 48 horas. Diluir cada dose em 50 ml de solução isotônica (de preferência glicosada a 5 ou 10%), EV em uma hora ou,</p> <p>B Artemeter intramuscular: aplicar 3,2 mg/kg de peso, em dose única no 1º dia. Após 24 horas, aplicar 1,6 mg/kg de peso, a cada 24 horas, por 4 dias, totalizando 5 dias de tratamento.</p>	<p>Completar o tratamento com: Clindamicina, 20 mg/kg de peso/dia, por 5 dias, dividida em duas tomadas (12 em 12 horas), via oral; ou Doxiciclina, 3,3 mg/kg de peso/dia, dividida em duas tomadas (12 em 12 horas), por 5 dias, via oral; ou Mefloquina, 15-20 mg/kg de peso, em dose única, via oral. Estes medicamentos devem ser administrados ao final do tratamento com os derivados da artemisinina. A doxiciclina não deve ser administrada a gestantes e menores de 8 anos. A mefloquina não deve ser usada em gestantes do primeiro trimestre.</p>
<p>2. Segunda Escolha Quinina Endovenosa</p> <p>Infusão de 20-30 mg do sal de dicloridrato de quinina/kg/dia, diluída em solução isotônica (de preferência glicosada, a 5 ou 10%) (máximo de 500 ml), durante 4 horas, a cada 8 horas, tendo-se o cuidado para a infusão correr em 4 horas.</p>	<p>Quando o paciente estiver em condições de ingestão oral e a parasitemia estiver em declínio, utiliza-se a apresentação oral de sulfato de quinina, na mesma dosagem, a cada 8 horas. Manter o tratamento até 48 horas após a negatificação da gota espessa (em geral 7 dias).</p>
<p>3. Terceira Escolha Quinina endovenosa associada à Clindamicina endovenosa</p> <p>A quinina na mesma dose do item anterior até 3 dias. Simultaneamente, administrar a clindamicina, 20 mg/kg de peso, dividida em 2 doses, uma a cada 12 horas, diluída em solução glicosada a 5 ou 10% (15 ml/kg de peso), infundida, gota a gota, em uma hora, por 7 dias.</p>	<p>Esquema indicado para gestantes.</p>

Observação: Os derivados da artemisinina têm se mostrado muito eficazes e de ação muito rápida na redução e eliminação da parasitemia. Assim, é necessário que estes medicamentos sejam protegidos de seu uso abusivo e indicados fundamentalmente para casos graves e complicados. Em gestantes, o esquema terapêutico específico preferencial é a associação quinina e clindamicina endovenosa (item 3), pela sua eficácia e inocuidade para a mãe e para o feto.

4. A resposta dos plasmódios ao tratamento

4.1. Definição

Em 1964, peritos da OMS, reunidos para discutir a resistência dos parasitos maláricos às drogas, sugeriu que ela fosse definida como “a capacidade dos parasitos de uma cepa para sobreviver ou multiplicar-se, apesar da administração e a absorção de uma droga, dada em doses iguais ou mesmo maiores àquelas usualmente recomendadas, porém dentro dos limites de tolerância do paciente”.

De maneira geral, a definição envolve todas as espécies de plasmódios e todas as drogas úteis que atuam como esquizotocidas sangüíneos ou hepáticos e gametocitocidas. Relaciona-se particularmente com os esquizotocidas sangüíneos e, de modo especial, com a atividade esquizotocida das 4-aminoquinolinas nas infecções produzidas pelo *P. falciparum*.

Das quatro espécies de plasmódios que parasitam o homem, apenas o *P. falciparum*, ao que parece, mostra realmente diferentes graus de resistência aos medicamentos utilizados.

Embora níveis importantes de resistência do *P. vivax* à cloroquina tenham sido descritos na Oceania, o mesmo não tem sido observado nas demais áreas endêmicas do mundo. Recentemente, pesquisadores de Manaus (AM) relataram, pela primeira vez no Brasil, um paciente com malária causada pelo *P. vivax* que mostrou resistência à cloroquina.

Infecções por *P. malariae* permanecem sensíveis às drogas e assim não vem causando problemas ao controle desta endemia.

Tem sido registrada resistência do *P. falciparum* à quinina, o que foi evidenciado em nosso país já no início deste século. Entretanto, estudos recentes realizados na Amazônia mostraram que, em associação com antibióticos, a eficácia da combinação ainda está próxima dos 100%.

4.2. O espectro da resposta terapêutica

A resistência e a sensibilidade do *P. falciparum* aos antimaláricos não são absolutas. Entre sensibilidade total e resistência completa existem gradações, que vão desde a diminuição do efeito - somente demonstrável pela recrudescência ocasional -, até a resistência tão acentuada em que a droga parece não ter aparentemente nenhum efeito. Esta gradação, aplicável em resposta às doses recomendadas de cloroquina, apresenta-se na Quadro 6.

Quadro 6 - Perfil de resposta dos parasitos assexuados do *P. falciparum* às drogas esquizonticidas sangüíneas

Perfil	Símbolo	Resposta
Sensibilidade	S	Negativação da parasitemia assexuada dentro de sete dias após o 1º dia de tratamento, sem recrudescência.
	R I	Negativação da parasitemia assexuada como na sensibilidade, porém seguida da recrudescência.
Resistência	R II	Redução acentuada da parasitemia assexuada, porém sem negativação.
	R III	Não apresenta redução acentuada da parasitemia assexuada.

4.3. Avaliação da resposta terapêutica antimalárica

Para que se tenha uma idéia bem segura da eficácia, tolerância e toxicidade de qualquer medicamento, é necessário que todo profissional de saúde esteja conscientizado do seu verdadeiro papel no atendimento ao paciente para o restabelecimento e manutenção da saúde, bem como para enfrentar eventual reaparecimento da doença. Caso se observe qualquer anormalidade na resposta terapêutica aos antimaláricos, recomenda-se entrar em contato com os Centros de Referência para Tratamento de Malária, listados no Anexos 2 e 3.

É preciso que se tenha um modelo, mesmo sendo simples, que possa atender ao esclarecimento de uma série de informações importantes para o controle terapêutico da malária, tais como a origem da infecção, o número de vezes que o paciente contraiu malária, a gravidade do caso, o tipo de parasito que o acomete, que medicações já usou e qual ou quais efeitos indesejáveis a medicação produziu.

Além do mais, é necessário acompanhar o paciente porque a cura clínica e mesmo o desaparecimento total dos parasitos do sangue não significam necessariamente uma verdadeira cura, pois, como se sabe, se não houver a eliminação dos hipnozoítos do *P. vivax* ou ainda se o paciente portar parasitos de malária falciparum resistentes ao medicamento, poderá ocorrer o imprevisto de um novo episódio, sem que o paciente tenha voltado para área de transmissão. Nos casos de malária falciparum, este acompanhamento deve ser semanal e pode variar de 28 a 42 dias, dependendo da meia vida de eliminação da droga utilizada para o tratamento, e, no caso de malária vivax, o acompanhamento deve ser mensal e se possível por seis a 12 meses.

A seguir, apresentamos um modelo de formulário que pode ser útil para o acompanhamento de pacientes em tratamento de malária (Quadro 7).

Quadro 7 - Formulário de acompanhamento de pacientes em tratamento de malária

Nome:			Registro		
Sexo:		Idade:	Estado civil:		Se mulher, está gestante?
Endereço completo:					
Local de nascimento:			Local de procedência:		
Quantas malárias já teve?			Quando foi a última malária?		
Medicamentos usados na última malária:			Há quantos dias se iniciaram os sintomas?		
Sintomas antes do tratamento desta malária:					
<input type="checkbox"/> febre		<input type="checkbox"/> dor de cabeça		<input type="checkbox"/> calafrio	<input type="checkbox"/> vômitos
<input type="checkbox"/> urina escura		<input type="checkbox"/> diarreia ou disenteria		<input type="checkbox"/> olhos amarelados	
Resultado do exame: <input type="checkbox"/> Plasmodium falciparum <input type="checkbox"/> P. falciparum + P. vivax <input type="checkbox"/> Plasmodium vivax <input type="checkbox"/> Outro:				Parasitemia:	
Data do início do tratamento: / /			Medicamentos prescritos:		
Acompanhamento do Tratamento					
Dia	Data	Parasitemia	Tomou corretamente o medicamento?	Algum sintoma novo?	Qual?
0					
2					
4					
7					
14					
21					
28					
35					
42					

5. Profilaxia da malária

Como não é disponível uma droga profilática causal para a malária, a ação esquizotocida sanguínea de alguns antimaláricos tem sido usada como forma de prevenir as suas manifestações clínicas. A cloroquina, por exemplo, foi utilizada em tão larga escala com este objetivo que até mesmo o sal de cozinha serviu de veículo para a sua utilização. Entretanto, a progressiva expansão do *P. falciparum* cloroquina-resistente e o maior potencial tóxico dos antimaláricos disponíveis fizeram com que a quimioprofilaxia da malária pas-sasse a representar um tema polêmico nos últimos anos.

Até há pouco tempo, supunha-se que a quimioprofilaxia contra a malária fosse benéfica e que não apresentava complicações sérias. Por isso, era recomendada a todos os viajantes sob o risco de contrair a doença.

A política adotada atualmente na aplicação de medidas profiláticas baseia-se no seguinte princípio:

- ☞ As medidas mais importantes para reduzir o risco de contrair a infecção malárica e outras infecções transmitidas por vetores são as de proteção individual e coletiva para prevenir, reduzir ou evitar o contato com mosquitos e outros artrópodes (mosquiteiro, repelente, casas teladas, etc.).

5.1. Medidas de proteção individual

Como medida de proteção individual pode-se citar a chamada profilaxia de contato, que consiste em evitar o contato do mosquito com a pele do homem. Como o anofelino tem, em geral, hábitos noturnos de alimentação, recomenda-se evitar a aproximação às áreas de risco após o entardecer e logo ao amanhecer. Usar repelentes nas áreas expostas do corpo, telar portas e janelas e dormir com mosquiteiros, também são medidas que têm este objetivo. Medicamentos ou alimentos que promovem sudorese com odor forte, tais como a tiamina e o alho têm também sido usados para repelir o mosquito. Entretanto, estas estratégias só se aplicam a situações especiais, como para

peças que eventualmente visitam as áreas endêmicas. O grande contingente de indivíduos que vivem nas áreas transmissão não consegue, por razões óbvias, adotar constantemente tais medidas.

5.2. Medidas de proteção coletiva

Como medidas coletivas, algumas estratégias têm sido consideradas atualmente para reduzir os níveis de transmissão nas áreas endêmicas. Entre elas destacam-se:

- ▶ **medidas de combate ao vetor adulto**, através da borrifação das paredes dos domicílios com inseticidas de ação residual. Esta medida baseia-se no conhecimento de que os anofelinos costumam pousar nas paredes após o repasto sangüíneo, nos casos de contato endofílico. No entanto, já foi demonstrado o hábito exofílico dos vetores, principalmente nas áreas de garimpo da Amazônia. Além disso, nessas áreas, as pessoas costumam morar em barracos cobertos com lonas plásticas e sem paredes. Assim, em vez de borrifação de paredes, tem sido praticada a nebulização espacial com inseticidas no peridomicílio;
- ▶ **medidas de combate às larvas**, através de larvicidas. Devido à extensão das bacias hidrográficas existentes nas áreas endêmicas e ao risco de contaminação ambiental com larvicidas químicos, esta estratégia tem sido pouco aplicada. Mais recentemente, o controle biológico de larvas, utilizando o *Bacillus turigiensis* e o *B. sphaericus* tem sido proposto, não se prestando, no entanto, para grandes extensões de água;
- ▶ **medidas de saneamento básico** para evitar a formação de criadouros de mosquitos, surgidos principalmente a partir das águas pluviais e das modificações ambientais provocadas pela garimpagem do ouro;
- ▶ **medidas para melhorar as condições de vida**, através da informação, educação e comunicação, a fim de provocar mudanças de atitude da população em relação aos fatores que facilitam a exposição à transmissão.

5.3. Informações sobre a quimioprofilaxia

A atual situação epidemiológica da malária no mundo caracteriza-se por um padrão heterogêneo de resistência do *P. falciparum* à cloroquina e a outros antimaláricos. Além disso, os novos medicamentos antimaláricos apresentam maior toxicidade e custo mais elevado. **Por essa razão, programas coletivos de quimioprofilaxia não têm sido adotados nas áreas endêmicas do mundo.** Em geral, as pessoas que atualmente fazem uso da quimioprofilaxia antimalárica são aquelas que residem em áreas não endêmicas e que, eventualmente, necessitam se deslocar para áreas de transmissão da doença. **Exemplo disso são os militares, os missionários, os diplomatas ou qualquer outro trabalhador vinculado a projetos de longa duração nas áreas endêmicas.**

No Brasil, onde o *P. falciparum* e o *P. vivax* se distribuem de maneira quase homogênea nas diferentes áreas endêmicas, a política adotada atualmente com relação à profilaxia da malária é centrada apenas nas medidas de proteção individual. **Em situações especiais, recomenda-se entrar em contato com os Centros de Referência para Informações sobre Tratamento da Malária Grave e Complicada no Brasil ou com as Instituições Públicas com experiência em controle da malária no Brasil, listados nos Anexos 2 e 3, respectivamente.**

5.4. Quimioprofilaxia de recaídas de *P. vivax* para gestantes e crianças

Embora considerado inadequado, o termo quimioprofilaxia tem se aplicado também ao procedimento terapêutico utilizado para gestantes e crianças que, impossibilitados de usarem primaquina, recebem cloroquina em doses semanais de 5 mg/kg, para abortar possíveis recaídas da malária causada pelo *P. vivax*.

Adotam-se as doses recomendadas na Tabela 10.

6. Glossário

Este glossário define alguns dos termos técnicos empregados no texto e cuja definição não foi nele incluída, e se baseia em parte na publicação *Terminologia del Paludismo y de la Erradicación del Paludismo*. Limita-se aos termos diretamente relacionados com a malária. As definições correspondem aos significados dados aos termos neste Manual e não são necessariamente válidas para outros propósitos.

Acesso palúdico – Manifestação cíclica de infecção aguda, caracterizada por aumento de temperatura e outros sintomas, como calafrio e sudorese.

Adesão - Obediência por parte do paciente às instruções do médico, com respeito ao método, dose e normas para a administração do medicamento.

Associação medicamentosa – Administração simultânea de dois ou mais medicamentos, seja em preparações separadas, seja em uma mesma preparação.

Ataque – Fase aguda da infecção malárica, que pode se apresentar com um ou mais períodos febris, muitas vezes acompanhados de outros sintomas. Denomina-se “ataque primário” o primeiro ataque que ocorre depois do período de incubação.

Biodisponibilidade – Ver disponibilidade biológica.

Caso de malária – Qualquer caso de infecção malárica com presença do parasito no sangue, confirmada laboratorialmente, com ou sem sintomas clínicos.

Caso autóctone – Caso de malária contraído pelo enfermo na área de sua procedência.

Caso críptico – Caso de malária cuja investigação epidemiológica não conseguiu esclarecer se é autóctone ou importado.

Caso importado – Caso de malária contraído fora da zona onde se fez o diagnóstico. O emprego dessa expressão dá a idéia de que é possível situar, com certeza, a origem da infecção numa zona malárica conhecida.

Caso induzido – Caso de malária que pode ser atribuído a uma transfusão de sangue ou a outra forma de inoculação parenteral, porém não à transmis-

são natural pelo mosquito. A inoculação pode ser acidental ou deliberada e, neste caso, pode ter objetivos terapêuticos ou de pesquisa.

Caso introduzido – Na terminologia comum, esse nome é dado aos casos secundários diretos, quando se pode provar que eles constituem o primeiro elo da transmissão local após um caso importado conhecido.

Cepa – População de uma mesma espécie descendente de um único antepassado ou que tenha a mesma origem, conservada mediante uma série de passagens por hospedeiros ou subculturas adequadas. As cepas de comportamento semelhante chamam-se “homólogas” e as de comportamento diferente “heterólogas”. Antigamente empregava-se o termo “cepa” de maneira imprecisa, para aludir a um grupo de organismos estreitamente relacionados entre si, que perpetuavam suas características em gerações sucessivas. Ver também cultura isolada.

Congêneres – Na terminologia química, qualquer substância de um grupo químico, cujos componentes sejam derivados da mesma substância-mãe; por exemplo, as 4-aminoquinolinas são congêneres uma das outras.

Cura clínica – Supressão dos sintomas da malária, com ou sem eliminação completa da infecção.

Cura radical – Eliminação completa dos parasitos que se encontram no organismo, de tal maneira que fique excluída qualquer possibilidade de recidivas.

Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) – Carência genética de uma enzima normalmente presente nos eritrócitos que intervêm no metabolismo da glucose, que se realiza nos glóbulos vermelhos. A carência dessa enzima relaciona-se com o cromossoma X. Expressa-se de forma completa nos homens homozigóticos e se manifesta de maneira variável nas mulheres heterozigóticas. Existem dois tipos de carência de G6PD: o tipo A, observado principalmente em pessoas negróides; e o tipo B, somente encontrado em pessoas caucasóides, originárias da região do Mediterrâneo. Sob a influência de certos medicamentos, as células que carecem de G6PD sofrem um grau de hemólise, que resulta em hemoglobinemia e hemoglobinúria. Entre as drogas que produzem esse efeito figuram a quinina, a primaquina, as sulfonas, muitas sulfamidas, o cloranfenicol, diversos antitérmicos e analgésicos. O grau de hemólise depende do tipo e da dose do medicamento empregado. Os pacientes com deterioração das funções hepática e renal são mais propensos à hemólise.

Denominações internacionais genéricas – Nomes genéricos de medicamentos aceitos pela Organização Mundial da Saúde e incluídos na lista oficial publicada por esse organismo.

Disponibilidade biológica (biodisponibilidade) – Velocidade e grau de absorção de um medicamento, a partir de um preparado farmacêutico, determinados por sua curva de concentração/tempo na circulação geral ou por sua excreção na urina. Refere-se à quantidade ou percentagem de droga ativa, que é absorvida quando administrada numa certa dose e numa dada apresentação, e que se torna disponível no local de ação da droga.

Dose – Quantidade de medicamento que se receita para cada porção a ser tomada ou para determinado período de tempo. As doses de medicamentos antimaláricos devem ser expressas em unidades do sistema métrico decimal, como miligramas ou frações decimais do grama, ou em unidades de volume apropriadas (por exemplo, ml).

Dose total – Quantidade total de medicamento que se receita para o tratamento de uma determinada enfermidade. Em geral, gradua-se de conformidade com a idade e o peso do paciente. As normas de administração da dose determinam a quantidade do medicamento e o intervalo entre cada administração.

Dose única – Quantidade de um medicamento que, administrado em uma única porção, é suficiente para alcançar o efeito desejado.

Efeitos colaterais dos medicamentos – Termo que inclui todos os efeitos não desejados que se apresentam nos seres humanos, como resultado da administração de um medicamento.

Equivalência terapêutica – Característica de diferentes produtos farmacêuticos que, quando administrados em um mesmo regime, apresentam resultados com o mesmo grau de eficácia e/ou toxicidade.

Esporogonia – Processo de divisão celular pelo qual os plasmódios se desenvolvem no inseto vetor.

Esporonticida – Inibe a fase esporogônica do desenvolvimento do parasito no anofelino.

Esporozoítos – Formas infectantes dos plasmódios que se acumulam nas glândulas salivares do inseto vetor ao final da esporogonia e são inoculadas no homem, durante o repasto sangüíneo da fêmea.

Esquizogonia – Processo de divisão celular assexuada pelo qual os plasmódios se desenvolvem nos hepatócitos (esquizogonia tecidual) e eritrócitos (esquizogonia sangüínea).

Esquizontes – Estágio de desenvolvimento dos plasmódios durante as esquizogonias tecidual e sangüínea, representado por formas parasitárias intracelulares maduras e multinucleadas, as quais darão origem a vários novos parasitos (merozoítos). Sua presença no sangue periférico não é comumente observada com o *P. falciparum*, já que esta espécie completa o seu desenvolvimento eritrocítico em hemácias aderidas ao endotélio capilar. Sua detecção em exame hemoscópico de pacientes com malária falciparum está associada à maior gravidade da doença.

Esquizonticida – Substância que destrói as formas assexuadas dos parasitos da malária. Os esquizonticidas podem ser hemáticos ou hepáticos. Quando se emprega a palavra sem uma especificação, trata-se, em geral, de um esquizonticida hemático, isto é, que atua sobre as formas eritrocíticas assexuadas do parasito. Os esquizonticidas hepáticos são os que destroem as formas exoeritrocíticas; são primários (“medicamentos etioprofiláticos”), se atuam sobre as formas exoeritrocíticas primárias, e secundários, quando sua ação se dá sobre as formas latentes (hipnozoítos). O termo esquizonticida hepático secundário é empregado muito raramente e, em sentido estrito, refere-se aos medicamentos para o tratamento radical.

Falha da medicação – Ineficácia ou efeito insuficiente de uma dose de medicamento teoricamente eficaz. Há que se distinguir entre aspectos relacionados à medicação, causado por uma absorção insuficiente, ou por degradação ou liberação anormalmente rápidas, e o motivado pela resistência do parasito ao remédio.

Farmacocinética – Ramo da ciência que estuda a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos.

Farmacodinâmica – Estudo da variação individual e coletiva – isto é, étnica -, relacionada com fatores genéticos, da absorção e metabolismo dos medicamentos e da resposta do organismo.

Febre – Síndrome clínica caracterizada pela elevação da temperatura corporal. Pode ser: a) contínua; b) remitente (quando há subidas e descidas da

temperatura sem chegar à apirexia); e c) intermitente (quando existem períodos de apirexia, isto é, sem febre).

Febre hemoglobinúrica – Síndrome caracterizada por hemólise intravascular aguda e hemoglobinúria, muitas vezes acompanhada de insuficiência renal, podendo ser desencadeada na infecção por *P. falciparum* e pela quinina.

Formas eritrocíticas – Estágios do parasito que se desenvolvem nos eritrócitos, durante a esquizogonia sanguínea (trofozoítos, esquizonte e gametócitos).

Formas exoeritrocíticas – estágios do parasito que se desenvolvem no hepatócito, durante a esquizogonia tecidual (trofozoítos, esquizontes e hipnozoítos).

Formulação medicamentosa – Apresentação final do produto farmacêutico, por exemplo, comprimido, drágea, cápsula, elixir, xarope, injeção, supositório; também a composição do preparado em questão, que inclui as características das matérias-primas e a operação necessária à sua preparação.

Gametócito – Célula progenitora de um gameta. Os gametócitos femininos (macrogametócitos) e os masculinos (microgametócitos) dos parasitos da malária desenvolvem-se nas hemácias.

Gametocitocida – Medicamento que age sobre as formas sexuadas dos parasitos da malária. Usa-se comumente o termo com referência aos compostos que atuam de maneira seletiva sobre os gametócitos de *Plasmodium falciparum*, por não serem estes afetados, imediatamente, pelos medicamentos esquizonticidas eritrocíticos habituais que destroem as formas sexuadas e assexuadas do *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*.

Gametóforo – Refere-se ao indivíduo que é portador das formas sexuadas do parasito (gametas).

Gametogênese – No caso do plasmódio, é o processo de diferenciação de alguns merozoítos para formar gametas masculino e feminino, os quais, após fecundação no intestino médio do inseto vetor, irão perpetuar o ciclo esporogônico sexuado do parasito.

Hipnozoítos – Estágio do *P. vivax* que durante a esquizogonia tecidual hepática apresenta desenvolvimento lento, podendo durar meses ou anos, sendo responsável pelas recaídas observadas nessa espécie causadora de malária.

Infecção – Penetração, desenvolvimento e/ou multiplicação de um microorganismo no hospedeiro.

Infectante – Que pode causar uma infecção; aplica-se, geralmente, ao parasito (por exemplo, o gametócito, o esporozoíto).

Imunidade – Na malária, é o conjunto de processos naturais que visam proteger contra a infecção e que contribuem para a destruição dos parasitos ou para a limitação de sua multiplicação.

Interação farmacológica - Alteração do efeito farmacológico de um medicamento administrado simultaneamente com outro.

Malária cerebral – Forma de malária (paludismo) perniciosa causada por infecção pelo *Plasmodium falciparum*, que se faz acompanhar de manifestações neurológicas variadas.

Malária crônica – Termo vulgarmente empregado, mas que não se recomenda, para denominar o estado mórbido resultante da infecção malárica prolongada ou repetida.

Malária importada – Ver caso importado.

Malária induzida – Ver caso induzido.

Malária introduzida – Ver caso introduzido.

Malária perniciosa – Infecção malárica de sintomatologia grave, geralmente causada por *Plasmodium falciparum*.

Malária falciparum – Infecção provocada por *Plasmodium falciparum*.

Malária malariae – Infecção produzida por *Plasmodium malariae*. O termo “quartã” é preferível.

Malária ovale – Infecção produzida por *Plasmodium ovale*.

Malária vivax – Infecção produzida por *Plasmodium vivax*.

Malária mista – Infecção concomitante por mais de uma espécie de plasmódio.

Meia-vida – Muitas vezes abreviado como T/2 ou T ½, tempo necessário para se reduzir a concentração ou o efeito de um medicamento à metade. Pode-se medi-la de três maneiras: a) meia-vida no plasma; b) meia-vida de eliminação; e c) meia-vida do efeito biológico.

Medicamento – 1) Substância, ou mistura de substâncias, empregada para evitar, aliviar ou curar uma enfermidade ou um estado físico anormal ou os sintomas correspondentes, no homem ou nos animais. 2) Qualquer substância ou produto utilizado, ou destinado a ser utilizado, para modificar ou explorar um sistema fisiológico ou um estado patológico em benefício do indivíduo que o recebe.

Merozoíto – Estágio final do desenvolvimento intracelular dos plasmódios, os quais são liberados na corrente sanguínea para infectar novos eritrócitos. Independente da sua origem, se pré-eritrocítica ou eritrocítica, os merozoítos são células similares e só invadem hemácias.

Normas para o tratamento – Plano que se deve seguir na administração de um medicamento para obter o efeito desejado.

Oocinetos – Estágio do ciclo esporogônico dos plasmódios que surgem no intestino médio do inseto vetor logo após a fecundação. Por serem móveis essas formas atingem a parede do intestino médio, formando os oocistos.

Oocistos – Estágio do ciclo esporogônico dos plasmódios que se encontram aderidos à parede do intestino médio do inseto vetor, onde se processa a divisão celular que dará origem às formas infectantes do parasito (esporozoítos).

Parasitemia – Presença de parasitos da malária no sangue.

Período de incubação – 1) Tempo que transcorre entre a infecção malárica inicial no homem e as primeiras manifestações clínicas. O período de incubação pode ser *prolongado*, quando sua duração é muitas vezes superior à normal (como pode acontecer em climas temperados com as infecções outonais por *Plasmodium vivax*, freqüentemente sem manifestações clínicas até a primavera seguinte); 2) Tempo necessário para que se verifique a esporogonia no mosquito até a fase infectante (também chamado de “período de incubação extrínseca”).

Período de latência – Período de infecção malárica, sem manifestações e sem sintomas clínicos, da enfermidade nos vertebrados; às vezes, período durante o qual não se observam (ou que só através de exames microscópicos se detectam) os parasitos. Antes do ataque primário, geralmente há um período de latência (“latência de incubação”) e um ou mais nos intervalos entre os ataques posteriores, durante os quais as formas eritrocíticas desaparecem do sangue mas a infecção persiste.

Período patente – Tempo durante o qual se evidencia a infecção malárica em um vertebrado pela presença do parasito no sangue. Algumas vezes também se nota um período “subpatente” durante o qual, no exame microscópico normal, não se observam parasitos no sangue, conquanto possam estar presentes, mas em número muito pequeno.

Período pré-patente – Fase inicial da infecção malárica no vertebrado, do momento da penetração dos esporozoítos no organismo até o aparecimento dos parasitos no sangue periférico. Deve-se fazer a distinção entre o período pré-patente e o período de incubação (este relacionado com as primeiras manifestações clínicas da enfermidade).

Portador – Qualquer pessoa que albergue parasitos da malária, com ou sem sinais clínicos de infecção.

Profilaxia – Proteção contra a enfermidade; prevenção da enfermidade.

Quartã – Diz-se da infecção malárica cujos acessos febris ocorrem de três em três dias (72 horas), associada à presença do *P. malariae*.

Quimioprofilaxia – é a administração de um medicamento antimalárico com fins preventivos ou de proteção contra a doença.

Recaída – Reaparecimento das manifestações clínicas de uma infecção malárica, provavelmente causada por uma nova invasão dos eritrócitos por formas de origem hepática (hipnozoítos). É o que ocorre nas malárias por *P. vivax*.

Recidiva – Reaparecimento de manifestações (sintomas clínicos, parasitemia, ou ambos) de uma infecção malárica, depois de transcorrido um lapso de tempo superior ao da periodicidade normal dos acessos. Podem empregar-se os qualificativos “precoce” e “tardia” para as recidivas que ocorrem, respectivamente, antes ou depois de passados dois meses do ataque primário. O termo “recidiva” deve ser reservado para as novas manifestações de uma infecção provocada pelas formas exoeritrocíticas do parasito. Emprega-se a expressão “padrão de recidiva” para indicar uma seqüência particular das recidivas em um determinado indivíduo.

Recrudescência – Reaparecimento, a curto prazo, das manifestações clínicas de uma infecção malárica, causada pela sobrevivência de formas eritrocíticas.

Resistência – Aptidão dos parasitos de uma cepa a sobreviverem e a se multiplicarem em presença de um medicamento em concentrações que normalmente destroem os organismos da mesma espécie ou que impedem sua multiplicação. A resistência pode ser relativa, quando cede à administração de doses mais elevadas do medicamento, ou completa, quando não cede às doses máximas toleradas pelo hospedeiro.

Seleção de medicamentos – avaliação da ação antimalárica de compostos químicos provavelmente úteis. A seleção primária, geralmente efetuada em relação com a malária das aves, ou dos murídeos, determina se um preparado produz algum efeito sobre os parasitos. A seleção secundária determina, em forma qualitativa e quantitativa, a atividade e a toxicidade preliminar dos compostos aprovados na seleção primária. A seleção terciária, realizada normalmente com primatas inferiores, define a ação dos compostos antes de seu emprego no homem.

Sinergismo – Ação combinada de dois ou mais medicamentos que produzem um efeito biológico, cujo resultado é superior à soma dos efeitos de cada composto. Quando um medicamento aumenta a ação de outro, diz-se que existe *potencialização*.

Terça benigna – Diz-se da infecção malárica por *P. vivax* cujos acessos febris ocorrem com intervalo de dois dias (48 horas).

Terça maligna – Diz-se da infecção malárica por *P. falciparum* cujos acessos febris ocorrem com intervalo de dois dias (48 horas).

Tolerância ao medicamento – Condição que requer o aumento da dose do medicamento para conseguir o efeito que se conseguia antes com doses menores. Esse termo refere-se ao paciente e não equivale ao desenvolvimento de resistência específica ao medicamento no agente patogênico.

Tratamento anti-reativante – Tratamento destinado a prevenir as recidivas, particularmente as que incidem a longo prazo.

Trofozoíto – Estágio inicial do desenvolvimento intracelular dos plasmódios, seja no ciclo esquizogônico tecidual ou hemático.

7. Referências bibliográficas

Alecrim MGC, Alecrim W, Macedo V. Plasmodium vivax resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1999; 32(1) : 67-68.

Antuñano FJL, Schmunis G. (Editores). Diagnóstico de malária. Ginebra: OMS : OPS; 1988. Publicación Científica n° 512.

Barreto JB. Tratado de higiene – 2º Vol. 3ª ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu; 1956.

Bruce-Chawatt LJ. (Editor). Chemotherapy of malaria. 2nd ed. rev. Geneva: World Health Organization; 1986.

Duarte EC, Fontes CJF, Abrahamovish A, Gyorkos T. Randomized controlled trial of artesunate tablets plus tetracycline vs standard treatment of P. falciparum malaria. Mato Grosso, Brazil. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1996; 54(2) : 197-202.

Fundação Nacional de Saúde. Diagnóstico e Tratamento da Malária: Manual e Guia para Pessoal de Saúde de Nível Médio. Brasília; 1995.

Gilles HM, Warrel DA. Bruce-Chawatt's Essential Malariology. 3th ed. London: Edward Arnold; 1993.

Goodman L, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.

Meyers FH, Javetz F, Goldfien A. Review of medical pharmacology. 6th ed. Lange; 1978.

Organização Mundial da Saúde. Tratamento da malária grave e complicada. Condutas Práticas. Versão adaptada para a língua portuguesa. Brasília; 1995.

Organización Mundial de la Salud. El empleo de la artemisinina e sus derivados como medicamentos antimalaricos. Informe de una reunión de consulta oficiosa conjunta de CTD/DMP/TDR. Ginebra; 1998.

Organización Mundial de la Salud. La biología de los parásitos del paludismo – Informe de um grupo científico de la OMS. Ginebra; 1987. Série de Informes Técnicos n° 743.

Organización Mundial de la Salud. Políticas sobre medicamentos antimaláricos: necesidades de información, tratamiento de la malaria non complicada y manejo de la malaria en el embarazo. Informe de una reunión de consulta oficiosa. Ginebra; 1994.

Organización Mundial de la Salud. Quimioterapia del paludismo y resistencia a los medicamentos antipalúdicos – Informe de um grupo científico de la OMS. Ginebra; 1973. Série de Informes Técnicos n° 529.

Organización Mundial de la Salud. Tratamento da malária não complicada e uso de medicamentos antimaláricos para proteção de viajantes. Relatório de uma consulta informal. Genebra; 1995.

Organização Pan-americana da Saúde. Trajetória de um sanitarista. Recompilação da Produção Intelectual do Dr. Agostinho Cruz Marques. Brasília; 1998. OPAS/BRA/HCT/010/98.

Souza JM. Epidemiological distribution of Plasmodium falciparum drug resistance in Brazil and its relevance to the treatment and control of malaria. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1992; 87 (Suppl. III) : 343-348.

Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. Malária grave e complicada. Brasília; 1988.

Warrell DA, Molyneux ME, Beales PF. Severe and Complicated Malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1990; 84 (Supl. 2).

World Conference on Clinical. Proceedings of the second, Pharmacology and Therapeutics. Washington-DC; 1983.

World Health Organization. Advances in malaria chemotherapy. Geneva; 1984. Technical Report Series n° 711.

World Health Organization. Malaria control as part of primary health case. Report of a WHO Study Group. Geneva; 1984. Technical Report Series n° 712.

World Health Organization. Practical Chemotherapy of Malaria. Report of a WHO Study Group. Geneva; 1990. Technical Report Series n° 805.

World Health Organization. Technical Report Series N° 296. Geneva; 1965.

World Health Organization. Technical Report Series N° 375. Geneva; 1967.

World Health Organization. WHO Expert Committee in Malaria, Fifteenth Report. Geneva; 1986. Technical Report Series n° 735.

8. Anexos

8.1. Anexo 1

Denominações Genéricas Internacionais de Antimaláricos Utilizados pelo Ministério da Saúde

4-aminoquinolinas

Cloroquina:

- ⇒ comprimidos contendo 250 mg de difosfato, sulfato, dicloridrato ou cloridrato de cloroquina, equivalente a 150 mg de cloroquina base;
- ⇒ ampolas contendo 5 ml de uma solução de cloridrato, difosfato ou sulfato de cloroquina, com um conteúdo de 40 mg de cloroquina base por ml. Esta apresentação injetável não tem sido recomendada, pelo alto risco de efeitos cardiotóxicos agudos e graves.

8-aminoquinolinas

Primaquina:

- ⇒ comprimidos contendo 8,8 mg de fosfato ou difosfato de primaquina, equivalente a 5 mg de primaquina base;
- ⇒ comprimidos contendo 26,4 mg de fosfato ou difosfato de primaquina, equivalente a 15 mg de primaquina base.

Quinolinometanóis

Quinina:

- ⇒ comprimidos contendo 500 mg de dicloridrato, cloridrato, bissulfato ou sulfato de quinina;
- ⇒ ampolas contendo 500 mg de dicloridrato de quinina em 5 ml de água bi-destilada.

Mefloquina:

- ⇒ comprimidos contendo 274 mg de cloridrato, equivalente a 250 mg de mefloquina base.

Fenantrenometanóis

Halofantrina:

- ⇒ comprimidos de 250 mg de cloridrato de halofantrina, equivalente a 233 mg de halofantrina base;
- ⇒ suspensão oral contendo 100 mg de cloridrato de halofantrina, equivalente a 93,2 mg de halofantrina base, em 5 ml (correspondente a 20 mg de sal por ml).

Tetraciclinas

Tetraciclina:

- ⇒ cápsulas contendo 250 mg de cloridrato de tetraciclina (primeira opção);
- ⇒ cápsulas contendo 500 mg de cloridrato de tetraciclina.

Doxiciclina:

- ⇒ comprimidos de hidrato ou hidrocloreto de doxiciclina, contendo 100 mg de substância base.

Lincosamidas

Clindamicina:

- ⇒ cápsulas contendo 150 mg de clindamicina base sob a forma de cloridrato ou hidrocloreto;
- ⇒ comprimidos contendo 300 mg de clindamicina base sob a forma de cloridrato ou hidrocloreto;
- ⇒ ampolas de 2 ml com 150 mg/ml.

Derivados da Artemisinina

Artemeter:

⇒ solução oleosa injetável com 80 mg em ampola de 1 ml, para aplicação intramuscular.

Artesunato:

⇒ comprimidos de 50 mg de artesunato;

⇒ pó para injeção com 60 mg de artesunato anidro em ampola de 1 ml + bicarbonato de sódio em ampola de 0,6 ml, para injeção endovenosa ou intramuscular;

⇒ cápsula retal com 50 mg de artesunato (*Retocaps* infantil).

8.2. Anexo 2

Centros de Referência para informações sobre tratamento da Malária grave e complicada do Brasil

Colaboradores da Fundação Nacional de Saúde

Manaus - AM

Nome da Instituição: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas

Setor Responsável: Gerência de Malária

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25 - Bairro Dom Pedro

CEP: 69040-000 - Manaus – AM

Médico Responsável: Dra. Graça Alecrim

Telefones: (0XX-92) 238.1711/238.5364/238.1146

Equipe médica: Dra. Graça Alecrim

Dr. Wilson Alecrim

Dr. Eucides Batista

Dr. Ana Luisa Guerra

Dr. Bernardino Albuquerque

Dra. Vera M Silva

Brasília - DF

Nome da Instituição: Universidade de Brasília

Setor Responsável: Núcleo de Medicina Tropical

Endereço: Campus Universitário - Asa Norte

CEP: 70919-970 - Brasília – DF

Médico Responsável: Dr. João Barberino Santos

Telefones: (0XX-61) 273.5008/272.2824/273.6758/273.4771/273.2811/
347.4979

Equipe médica: Dra. Vanize Macêdo

Dr. Cleudson Castro

Dr. João Barberino

Dr. Gustavo Romero

Dra. Elza Noronha

Dra. Celeste Silveira

Goiânia - GO

Nome da Instituição: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública

Setor Responsável: Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia

Endereço: Rua Delenda Rezende de Melo, s/n – Setor Universitário

CEP: 74605-050 – Goiânia - GO

Médico Responsável: Dr. Joaquim Caetano Almeida Netto

Telefones: (0XX-62) 261.6497

Equipe médica: Dr. João Guimarães Andrade

Dra. Ledice I. Araujo Pereira

Dr. Joaquim Caetano Netto

São Luís - MA

Nome da Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Setor Responsável: Núcleo de Patologia e Medicina Tropical

Endereço: Praça Madre Deus, 2 - São Luís – MA

CEP: 65025-560 - São Luís - MA

Médico Responsável: Dr. Antonio Rafael da Silva

Telefones: (0XX-98) 221.0365/232.3837/222.5135

Equipe médica: Dr. Antonio Rafael

Dr. José Manoel Rabelo

Belo Horizonte – MG

Nome da Instituição: Hospital das Clínicas (Pronto Atendimento) UFMG

Setor Responsável: Centro de Referência em Malária – Departamento de
Doenças Infecciosas e Parasitárias

Endereço: Av. Alfredo Balena, 110 – Belo Horizonte - MG

CEP: 31270-901 - Belo Horizonte - MG

Médico Responsável: Dr. José Francisco Zumpano

Telefones: (0xx31) 248.9327/248.9330/222.0629

Equipe médica: Dr. José Francisco Zumpano

Dr. Ricardo A. D. Heneine

Dr. Manoel Otávio C. Rocha

Cuiabá - MT

Nome da Instituição: Hospital Universitário Júlio Müller

Setor Responsável: Departamento de Clínica Médica

Endereço: Rua L s/n – Bairro Alvorada

CEP: 78070-150 – Cuiabá – MT

Médico Responsável: Dr. Cor Jésus F. Fontes

Telefones: (0XX-65) 615.7340/615.7342/615.7302

Equipe médica: Dr. Cor Jésus

Dra. Márcia Hueb

Dr. Francisco Souto

Dra. Yvelise Terezinha

Belém - PA

Nome da Instituição: Instituto Evandro Chagas

Setor Responsável: Laboratório de Malária

Endereço: Av. Almirante Barroso, 492

CEP: 66090-000 - Belém – PA

Médico Responsável: Dr. José Maria de Souza

Telefones: (0XX-91) 211.4432/211.4457/211.4466

Equipe médica: Dr. José Maria de Souza

Dra. Vanja Calvosa

Dr. Alvaro Couto

Rondônia - RO

Nome da Instituição: Secretaria de Estado da Saúde

Setor Responsável: Centro de Pesquisas em Medicina Tropical de Rondônia

– CEPEM

Endereço: BR 364 – Km 4,5

CEP: 78970-000 - Porto Velho – RO

Médico Responsável: Dr. Mauro Shugiro Tada

Telefones: (0XX-69) 225.3304/225.2279

Equipe médica: Dr. Juan Miguel

Dr. George Skrobot

Dr. Gaspar Bonancin

Dr. André Luiz

Dr. Rui Durlarcher
Dr. Mauro Tada

Porto Alegre - RS

Nome da Instituição: Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Setor Responsável: Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Endereço: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia Praça D. Feliciano s/n
– 2º andar

CEP: 90020-090 - Porto Alegre-RS

Médico Responsável: Dra. Marília Santos Severo

Telefones: (0xx-51) 9968.6076/214.8018

Equipe médica: Dra. Maria Beatriz Targa

Dra. Ana Sandri

Dr. Paulo Bear

Dr. César Audabi

São Paulo - SP

Nome da Instituição Hospital das Clínicas USP:

Setor Responsável: Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 – Bairro Cerqueira César

CEP: 09403-000 - São Paulo - SP

Médico Responsável: Dr. Marcos Boulos

Telefones: (0XX-11) 262.5647/881.3451/881.8144/3069.6135 (plantão)
3069-6413

Equipe médica: Dr. Aluizio Segurado

Dr. Ricardo Tapajós

Dr. Luiz Henrique

Dr. Eduardo Medeiros

8.3. Anexo 3

Endereços das instituições públicas com experiência em controle de malária no Brasil

Coordenações Regionais da FUNASA por Unidade Federativa

Sede: FUNASA/CENEPI/CCDTV/Gerência Técnica de MALÁRIA

Telefones: 0(XX).61.321-27021/321-2203/314-6481/314-6355

Fax: 0(XX).61.321-1410

Endereço: SAS - Quadra 4 - Bloco "N" - 7º andar – Sala 711

CEP: 70.070 - 040 - Brasília - DF

Coordenação: Acre - AC

Telefone: 0(XX).68.223 2040 / 223 1170 / 223 1172

Fax: 0(XX).68.223 2030

Endereço: Rua Antônio da Rocha Viana, s/n - Vila Ivonete

CEP: 69914-610 - Rio Branco - AC

Coordenação: Alagoas - AL

Telefone: 0(XX).82.241 8332 / 241 6155

Fax: 0(XX).82.241 6722

Endereço: Av. Durval de Góes Monteiro, 6122 - Tabuleiro dos Martins

CEP: 57080-000 - Maceió - AL

Coordenação: Amapá - AP

Telefone: 0(XX).96.214 2005 / 214 1010

Fax: 0(XX).96.214 2012

Endereço: Avenida Antônio Coelho de Carvalho, 2668 - Santa Rita

CEP: 68900-260 - Macapá - AP

Coordenação: Amazonas - AM

telefone: 0(XX).92.672 12 04 / 672 1331 / 672 1020

Fax: 0(XX).92.672 1149

Endereço: Rua Oswaldo Cruz, s/n - Bairro da Glória

CEP: 69027-000 - Manaus - AM

Coordenação: Bahia - BA

Telefone: 0(XX).71.243 2222 / 2702 / 2174

Fax: 0(XX).71.241 1243

Endereço: Rua do Tesouro, 21/23 - Ajuda

CEP: 40020-050 - Salvador - BA

Coordenação: Ceará - CE

Telefone: 0(XX).85.224 9272 / 244 9888

Fax: 0(XX).85.224 5581

Endereço: Avenida Santos Dumont, 1980 - Aldeota

CEP: 60150-160 - Fortaleza - CE

Coordenação: Espírito Santo - ES

Telefone: 0(XX).27.335 8149 / 335 8100

Fax: 0(XX).27.335 8146

Endereço: Rua Moacyr Strauch, 85 - Praia do Canto

CEP: 29055-630 - Vitória - ES

Coordenação: Goiás - GO

Telefone: 0(XX).62.229 4642

Fax: 0(XX).62.225 6022

Endereço: Rua 83, n.º 41 - Setor Sul

CEP: 74083-020 - Goiás - GO

Coordenação: Maranhão - MA

Telefone: 0(XX).98.232 3304

Fax: 0(XX).98.232 7527

Endereço: Rua Apicum, 243 - Centro

CEP: 65025-070 - São Luís - MA

Coordenação: Mato Grosso - MT

Telefone: 0(XX).65.623 6842 / 624 3836 / 623 2200

Fax: 0(XX).65.623 6393

Endereço: Avenida Getúlio Vargas, 867 - Centro

CEP: 78045-720 - Cuiabá - MT

Coordenação: Mato Grosso do Sul - MS

Telefone: 0(XX).67.783 5181 / 725 1499

Fax: 0(XX).67.725 4313

Endereço: Rua Jornalista Belizário de Lima, 263 - Centro

CEP: 79004-270 - Campo Grande - MS

Coordenação: Minas Gerais - MG

Telefone: 0(XX).31.248 2802 / 222 0710

Fax: 0(XX).31.261 8999 / 222 0710

Endereço: Rua Espírito Santo, 500, sala 1004 - Centro

CEP: 30160-030 - Belo Horizonte - MG

Coordenação: Pará - PA

Telefone: 0(XX).91.222 6646 / 242 2433 / 242 0016 / 242 1247

Fax: 0(XX).91.222 0195

Endereço: Avenida Visconde de Souza Franco, 616 - Redutor

CEP: 66063-000 - Belém - PA

Coordenação: Paraíba - PB

Telefone: 0(XX).83.241 1243 / 241 4443

Fax: 0(XX).83.221 1664

Endereço: Rua Prof. Geraldo Von Shosten, 285 - Jaguaribe

CEP: 58015-190 - João Pessoa - PB

Coordenação: Paraná - PR

Telefone: 0(XX).41.322 0197 / 322 8699

Fax: 0(XX).41.232 0935

Endereço: Rua Cândido Lopes, 208, sala 807 - Centro

CEP: 80020-060 - Curitiba - PR

Coordenação: Pernambuco - PE

Telefone: 0(XX).81.241 9710 / 241 8000

Fax: 0(XX).81.241 8511

Endereço: Avenida Cons. Rosa e Silva, 1489 - Afritos

CEP: 52050-020 - Recife - PE

Coordenação: Piauí - PI

Telefone: 0(XX).86.232 3995 / 232 3520 / 232 3857

Fax: 0(XX).86.232 3047

Endereço: Avenida João XXIII, 1317 - Jockey Club

CEP: 64049-010 - Teresina - PI

Coordenação: Rio de Janeiro - RJ

Telefone: 0(XX).21.263 6263 / 233 3264 / 296 1860

Fax: 0(XX).21.263 6149

Endereço: Rua Coelho e Castro, 06, 10º andar - Saúde - Rio de Janeiro - RJ

CEP: 20081-060 - Rio de Janeiro - RJ

Coordenação: Rio Grande do Norte - RN

Telefone: 0(XX).84.221 2932 / 221 5002

Fax: 0(XX).84.221 2632

Endereço: Avenida Alexandrino de Alencar, 1402 - Tirol

CEP: 59015 - 350 - Natal - RN

Coordenação: Rio Grande do Sul - RS

Telefone: 0(XX).51.224 0194 / 225 8300 / 225 9298 / 224 5822

Fax: 0(XX).51.226 2244 / 224 2256

Endereço: Rua Borges de Medeiros. n.º 536, 11º andar

CEP: 90020-022 - Porto Alegre - RS

Coordenação: Rondônia - RO

Telefone: 0(XX).69.229 2684 / 229 2106 / 229 6441

Fax: 0(XX).69.229 1296

Endereço: Rua 5, n.º 167 B - Costa e Silva

CEP: 78900-970 - Porto Velho - RO

Coordenação: Roraima - RR

Telefone: 0(XX).95.623 9643 / 623 9638

Fax: 0(XX).95.623 9421

Endereço: Avenida Ene Gacês, 1636 - São Francisco - Boa Vista - RR

CEP: 69304-000 - Boa Vista - RR

Coordenação: Santa Catarina - SC

Telefone: 0(XX).48.244 7835 / 244 7788

Fax: 0(XX).48.281 7700

Endereço: Avenida Max Schramm, 2179 - Estreito

CEP: 88095-001 - Florianópolis - SC

Núcleo Estadual São Paulo - SP

Telefone: 0(XX).11.223 1853 / 220 2382

Fax: 0(XX).11.220 4670

Endereço: Rua Bento Freitas, 46 - Vila Buarque

CEP: 01220-000 - São Paulo - SP

Coordenação: Sergipe - SE

Telefone: 0(XX).79.259 2383

Fax: 0(XX).79.259 1419

Endereço: Avenida Tancredo Neves, s/n - América

CEP: 49080-470 - Aracaju - SE

Coordenação: Tocantins - TO

Telefone: 0(XX).63.218 6302

Fax: 0(XX).63.215 1924

Endereço: ACNO - 02 Conjunto 02 Lotes 3 e 4

CEP: 77013-030 - Palmas - TO

Outras instituições:**São Paulo:**

Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN)

Malária

Rua Paula Souza, 166- Bairro Luz

CEP: 01 027-000 – São Paulo - SP

Dr. Araripe P Dutra e Dr. Luiz Carlos B. Barata

(0xx) 11 227-0622

Minas Gerais:

Centro de Pesquisas René Rachou

Laboratório de Malária

Av. Augusto de Lima 1715 – Barro Preto

CEP: 30.150-002 – Belo Horizonte – MG

Dra. Antoniana U. Krettli e Dra. Luzia H. Carvalho

(0xx) 31 295-3566 Ramal 170 e 171

Revisores técnicos:

- Agostinho Cruz Marques - In memoriam
- Angel Valencia - Organização Pan-Americana da Saúde/OMS
- Antônio Rafael da Silva - Universidade Federal do Maranhão
- Carlos José Mangabeira da Silva - Fundação Nacional de Saúde/MS
- Cor Jesus Fernandes Fontes - Núcleo de Estudos de Doenças Infecciosas e Tropicais de Mato Grosso/Universidade Federal de Mato Grosso
- Joaquim Caetano de Almeida Netto - Universidade Federal de Goiás
- José Maria de Souza - Instituto Evandro Chagas - Fundação Nacional de Saúde/MS
- Marcos Boulos - Universidade de São Paulo
- Maria das Graças Costa Alecrim - Fundação de Medicina Tropical do Amazonas e Universidade Federal do Amazonas
- Mauro Shugiro Tada - Centro de Pesquisas em Medicina Tropical de Rondônia
- Pedro Luiz Tauil - Universidade de Brasília
- Vanize de Oliveira Macedo - Universidade de Brasília
- Wilson Duarte Alecrim - Fundação de Medicina Tropical do Amazonas e Universidade Federal do Amazonas.

Copidesque:

Waldir Rodrigues Pereira - Projeto Vigisus

Diagramação, Normalização Bibliográfica e Capa:

Ascom/Pre/FUNASA

