



ARTIGO ORIGINAL

Eficácia de quatro esquemas terapêuticos para malária vivax em crianças

Clinical efficacy of four schemes for vivax malaria treatment in children

Ana Yecê N. Pinto¹, Ana Maria R. S. Ventura², Vanja S. P. Calvosa³, Manoel G. Silva Filho⁴, Miguel A. Santos⁵, Rita S. U. Silva⁶, José Maria de Souza⁷

Resumo

Objetivo: A cura da *malária vivax* permanece dificultada por um fator determinante de recaídas: a duração do tratamento. Em Belém, a observação de que um grande número de pacientes com *malária vivax* curava-se, a despeito do abandono do tratamento, levou à concretização deste estudo objetivando avaliar a eficácia de esquemas mais operacionais para malária em crianças.

Métodos: Foi realizado ensaio clínico prospectivo e randomizado, em 200 crianças com *malária vivax*, atendidas ambulatorialmente. Variáveis observadas: velocidade de negatificação da parasitemia e respostas a quatro esquemas: a) cloroquina 10mg/kg - dose única (cloroquina DU) + primaquina 0,50/kg/dia por 7 dias; b) cloroquina DU + primaquina 0,25/kg/dia por 7 dias; c) cloroquina DU + primaquina 0,50/kg/dia por 5 dias; e d) cloroquina DU + primaquina 0,25/kg/dia por 5 dias. Para comparação das respostas obtidas foi utilizado o teste exato de Fisher.

Resultados: Todas as 144 crianças que completaram o estudo apresentaram negatificação da parasitemia até o quarto dia de tratamento. A comparação das respostas aos esquemas, mostrou resultados significativos entre os esquemas A e D ($p=0,022$), e entre os esquemas C e D ($p=0,005$). Quanto à dose diária e ao tempo de duração, a comparação mostrou resultados significativos nos esquemas de doses duplicadas em relação aos de dose padrão ($p=0,0042$). Não ocorreram diferenças significativas quando se comparou o tempo de tratamento ($p=0,6104$).

Conclusões: No grupo estudado, primaquina em doses duplicadas e tempo encurtado são mais eficazes que primaquina em dose padrão e tempo encurtado na cura radical de *malária vivax*. A eficácia dos esquemas duplicados independe de duração do tratamento. Não é recomendada a utilização do esquema D.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(3):222-227: Malária vivax, tratamento encurtado, crianças.

1. Médica Infectologista e pesquisadora dos Programas de Malária e Doença de Chagas do Inst. Evandro Chagas (IEC)/Fund. Nac. de Saúde (FNS); Mestranda em Medicina Tropical - Univ. Federal do Pará (UFPA).
2. Médica Pediatra e mestranda em Medicina Tropical da UFPA; Professora Adjunta da Universidade Estadual do Pará (UEPA).
3. Médica e pesquisadora do Programa de Malária do IEC; Mestra em Zoologia com ênfase em Agentes Parasitários da UFPA.
4. Bioquímico; Pesquisador e coord. - Serviço de Patologia Clínica do IEC.
5. Inspetor de endemias da Fundação Nacional de Saúde.
6. Médica especialista em Controle e Epidemiologia de Malária e pesquisadora do Prog. Malária do IEC; Mestranda em Medicina Tropical da UFPA.
7. Doutor em Medicina; Pesquisador e coordenador do Programa de Malária do IEC.

Abstract

Objectives: In the treatment of *vivax malaria*, an important factor affecting the occurrence of relapse is the duration of treatment. In Belém, a number of patients with *vivax malaria* were found to be cured despite failure to complete the standard course of treatment. In Belém, a number of patients with *vivax malaria* were found to be cured despite failure to complete the standard course of treatment. This observation suggested the present study, investigating more practicable courses of treatment for children with *vivax malaria*.

Methods: A randomized prospective clinical trial was conducted in 200 outpatient children with *vivax malaria*. Parasite clearance time and response to four therapeutic schedules were investigated: a) chloroquine*, 10 mg/kg in a single dose (chloroquine SD) + primaquine, 0.50 mg/kg/dose for 7 days; b) chloroquine SD + primaquine, 0.25 mg/kg/dose for 7 days; c) chloroquine SD + primaquine, 0.50 mg/kg/dose for 5 days; d) chloroquine SD + primaquine, 0.25 mg/kg/dose for 5 days. Fishers's Exact test was used to compare the responses to the schedules.

Results: All 144 children who completed the study had clearance of asexual parasitemia by the fourth day of treatment. Significant differences were observed between schedules A/D ($p=0.022$) and C/D ($p=0.005$). A doubled dose of primaquine (schedules A and C) proved to be significantly more effective ($p=0.0042$) than the standard dose (B and D). However, duration of treatment had no significant effect ($p=0.6104$).

Conclusions: In this study, complete cure of *vivax malaria* was better achieved with a doubled dose of primaquine than with standard doses. Effectiveness of the doubled dose was independent of the duration of treatment. Treatment schedule D is not recommended.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(3):222-227: Vivax malaria, reduced treatment, children.

Introdução

A morbidade em crianças devido à malária é fator difícil de ser determinado¹. Sabe-se que em áreas hiperendêmicas a malária deve ser responsável por 40% dos casos de febre, o que representa a taxa de um ataque por criança ao ano^{2,3}. Esta situação, em parte poderá ser revertida, se houver a quebra de um dos elos da cadeia de transmissão da doença: o homem doente. Para tal é necessário diagnós-

tico rápido e preciso e tratamento imediato e eficaz. Em crianças de tenra idade as manifestações clínicas da doença são quase sempre incaracterísticas, o que pode dificultar a determinação de um diagnóstico precoce, mesmo em regiões endêmicas⁴. Uma vez confirmado o diagnóstico, institui-se o tratamento, cuja eficácia em termos de *malaria vivax* se traduz em cura radical e controle de recaídas.

Em crianças, assim como em adultos, o tratamento permanece até hoje dificultado por um fator essencial como determinante de possíveis recaídas da doença: o tempo de duração do tratamento.

Segundo o Manual de Terapêutica de Malária do Ministério da Saúde do Brasil⁵, no tratamento da terçã benigna, em crianças, utiliza-se cloroquina, na dose total de 25 mg/kg de peso dividido em 3 dias (10 mg/kg de peso no 1º dia, 7,5 mg/kg de peso no 2º dia e 7,5 mg/kg de peso no 3º dia), associada à primaquina na dose de 0,25 mg/kg de peso por dia, durante 14 dias. A duração desse tratamento não só onera os custos de sua manutenção, como também expõe a criança, por um tempo maior, aos efeitos colaterais de drogas potencialmente tóxicas.

No ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas, observou-se que alguns pacientes, após melhora dos sintomas, abandonavam o tratamento. Em seguida, esses mesmos pacientes retornavam para o controle de cura, que por sua vez era confirmada. Além dessa observação clínica, a variedade de efeitos adversos que o uso prolongado (14 dias) de uma 8-aminoquinoleína pode causar, principalmente em crianças⁶, levou a realização deste estudo randômico, em que o esquema clássico foi substituído por esquemas alternativos de menor duração. Nestes esquemas, não só a primaquina teve seu tempo de administração reduzido como também a cloroquina teve sua dose alterada para 40% da dose habitual, administrada em dose única.

Utilizando os esquemas encurtados pretende-se avaliar sua eficácia em termos clínicos e terapêuticos, de forma que possibilitem aumentar a receptividade da criança ao tratamento, diminuir a frequência das recaídas devidas ao abandono de tratamento e minimizar os parafeitos do uso prolongado da primaquina.

Pacientes e Métodos

Participaram do estudo 200 crianças portadoras de malária por *P. vivax*, diagnosticadas por exame de gota espessa corada pela técnica de Walker, com idade entre 0 a 15 anos. As crianças eram incluídas na pesquisa aleatoriamente, através de lista randômica (sorteio de números) confeccionada previamente, e eram submetidas ao protocolo clínico-epidemiológico com as informações necessárias. O único critério de exclusão considerado foi a falta de consentimento dos pais para admissão da criança ao protocolo de pesquisa.

Os sintomas e sinais mais importantes como febre, calafrio e cefaléia foram considerados efeitos de acompa-

nhamento clínico. Em crianças menores, a cefaléia foi avaliada através de metodologia própria, utilizada pelo pediatra com o auxílio da progenitora, ou quando em idade muito tenra, a informação foi omitida.

A resposta aos esquemas preconizados foi avaliada através da velocidade de negatificação da parasitemia e resposta a quatro esquemas terapêuticos designados como A, B, C e D. A droga utilizada como esquizotocida sangüíneo (cloroquina) foi utilizada em todos os grupos na mesma dosagem. Os grupos terapêuticos são os seguintes: **A** = cloroquina 10mg/kg, em dose única (cloroquina DU) + primaquina 0,50 mg/kg/dia, durante 7 dias; **B** = cloroquina DU + primaquina 0,25 mg/kg/dia, durante 7 dias; **C** = cloroquina DU + primaquina 0,50 mg/kg/dia, durante 5 dias; **D** = cloroquina DU + primaquina 0,25 mg/kg/dia, durante 5 dias.

A resposta aos esquemas foi considerada conforme conceitos já conhecidos pertinentes aos programas de controle de malária:

Cura parasitológica: desaparecimento da parasitemia assexuada até o 8º dia de tratamento em 2 lâminas negativas consecutivas, sem evidência de reaparecimento da parasitemia.

Cura radical (inclui o conceito de *eficácia terapêutica*): pacientes que cumpriram o controle durante os seis meses preconizados e apresentaram lâmina negativa no último controle, correspondente a D180.

Recaída: pacientes com reaparecimento da parasitemia e sintomas clínicos em um período mínimo de trinta (30) dias e máximo de 180 dias após o início do tratamento. Poderia ser confirmada ou não, pois tornou-se difícil definir como recaída ou reinfeção, aqueles casos que retornavam à área endêmica.

Abandono do controle de tratamento: pacientes cuja avaliação foi prejudicada, como conseqüência do não cumprimento do protocolo de verificação de cura.

Eficácia clínica: desaparecimento dos principais sinais e sintomas, ou diminuição importante de sua intensidade, em um período de avaliação iniciado na administração da primeira dose do tratamento e acompanhado diariamente até a detecção de 2 exames parasitológicos negativos consecutivos, e ainda no 8º dia a partir do início do e tratamento.

O controle de *cura parasitológica* foi feito diariamente a partir de D0 (dia zero), até que se obtivessem dois exames negativos consecutivos, no 8º dia de tratamento (D7) e ainda no 30º dia (D30).

O controle de *cura radical* foi feito mensalmente (lâmina de verificação de cura) aos 30, 60, 90, 120, 150 e 180 dias após tratamento (respectivamente: D30, D60, D90, D120, D150 e D180).

Para pesquisa e plasmódio nos exames feitos desde o diagnóstico inicial até o último controle de cura, foi utilizado o método da gota espessa, corado pela técnica de Walker.

Para determinação da parasitemia, foi utilizada a seguinte fórmula: $N \times 5 = n^\circ \text{ de parasitas por mm}^3$, onde N = número de parasitas contados em 100 campos microscópicos.

Os dados para análise foram computados em banco de dados para investigação epidemiológica EPIINFO versão 6.0.

Na análise estatística, foram descritas as médias aritméticas das parasitemias assexuadas dos grupos de tratamento, nos dias D0, D1, D2, D3 e D4.

A resposta terapêutica foi analisada comparando-se os resultados brutos de cura e não cura (recaídas interrogadas ou não) entre os esquemas, ou entre grupos de esquemas, através dos testes de Fisher. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Além da análise individual comparativa entre os esquemas, fez-se também a análise estratificada entre grupos de esquemas, através do teste exato de Fisher, de duas formas: 1) comparação entre grupo de tratamento com primaquina em doses duplicadas (0,50mg/kg) diárias e grupo de tratamento com primaquina em doses simples (padrões) diárias; 2) comparação entre grupo com duração de tratamento de 7 dias e grupo com duração de tratamento de 5 dias.

Resultados

A distribuição da doença conforme o sexo, apresentou-se de forma equivalente: 47% no sexo masculino e 53% no sexo feminino. Pouco mais da metade das crianças (54,7%

dos casos) era proveniente da própria Belém (área metropolitana de Belém) com autoctonia confirmada.

Tabela 1 - Frequência de crianças conforme faixa etária

Faixa etária	Frequência	Percentual
28 dias a 1 ano e 11 meses	5	2,5%
2 anos a 6 anos e 11 meses	33	16,5%
7 anos a 9 anos e 11 meses	81	40,5%
10 anos a 15 anos	82	36%
Indefinidos	9	4,5%
Total	200	100%

A distribuição por faixa etária pode ser vista na Tabela 1, em que observamos a maioria dos casos (76%) em adolescentes e pré-escolares.

A eficácia clínica relativa aos sintomas mais importantes (febre, calafrio e cefaléia) correspondente a cada esquema pode ser observada na Tabela 2, que mostra a quantidade de indivíduos que permaneciam sintomáticos, conforme o tempo de tratamento. Mesmo considerando-se a existência de diferenças entre os pacientes quanto à apresentação dos sintomas iniciais, observou-se que, no 3º dia após início da medicação, houve melhora clínica significativa em todos os pacientes, com menos de 12% (relativamente a cada esquema) dos pacientes apresentando ainda algum sintoma. No 5º dia de tratamento, praticamente todas as crianças estavam assintomáticas.

Tabela 2 - Frequência de pacientes sintomáticos conforme esquema e dia de desaparecimento dos sintomas

Esquemas	Sintomas	D0	D1	D2	D3	D4
Esquema A Total = 46	Febre	42 (91,3%)	24 (52,2%)	2 (4,3%)	0	0
	Frio	41 (89,1%)	15 (32,6%)	3 (6,5%)	0	0
	Cefaléia	31 (67,4%)	17 (36,9%)	3 (6,5%)	0	0
Esquema B Total = 50	Febre	41 (82%)	17 (34%)	9 (18%)	0	0
	Frio	35 (70%)	14 (28%)	6 (12%)	1 (2%)	0
	Cefaléia	31 (62%)	20 (40%)	4 (8%)	0	0
Esquema C Total = 51	Febre	37 (72,5%)	20 (39,2%)	4 (7,8%)	0	0
	Frio	11 (21,6%)	11 (21,6%)	1 (2%)	0	0
	Cefaléia	35 (68,6%)	19 (37,2%)	5 (9,8%)	0	0
Esquema D Total = 47	Febre	41 (87,2%)	18 (38,3%)	3 (6,4%)	0	0
	Frio	39 (83%)	14 (29,8%)	3 (6,4%)	0	0
	Cefaléia	35 (74,5%)	13 (27,6%)	4 (8,5%)	1 (2%)	0

Observou-se apenas 1 (uma) criança, pertencente ao grupo B, com provável manifestação de intolerância. A referida criança passou a apresentar vômitos em 3 episódios, cerca de 2 horas após ingestão da primeira dose da medicação, tendo sido medicada com antiemético (metoclopramida) pela própria mãe. Por ocasião da 2ª dose, o menor ficou sob observação, não tendo mais manifestado a intolerância, seguiu recebendo o esquema normalmente.

Quanto à velocidade de negatificação da parasitemia, também não houve diferenças significativas, sendo semelhante em todos os esquemas, com praticamente 100% dos pacientes apresentando negatificação da parasitemia assexuada até o 5º dia de tratamento (portanto, D4). A Tabela 3 mostra as médias de parasitemia correspondente a cada esquema, conforme o dia de tratamento.

Tabela 3 - Médias aritméticas das parasitemias assexuadas, em mm³, conforme esquema e dia de tratamento

Esquemas	D0	D1	D2	D3	D4
Esquema A	3899,5	726,8	80,4	3,3	0
Esquema B	3989,9	466,5	8,8	0	0
Esquema C	4758,8	860,5	66,9	0,106	0
Esquema D	4490,6	665,9	13,2	1,1	0

A resposta aos esquemas é mostrada na Tabela 4. Os índices de cura em todos os esquemas ultrapassaram 70%. Mesmo o esquema D, que mostrou os menores índices de cura, permaneceu em uma taxa de 72,2%, apresentando também os maiores índices de recaídas (27,7%). Os esquemas A e C curaram mais de 90% dos pacientes, e o esquema B mostrou índices de cura de 83,8%.

A análise comparativa das respostas terapêuticas entre os esquemas é mostrada na Tabela 5. Obtiveram-se resul-

Tabela 4 - Número de pacientes e resposta terapêutica aos esquemas propostos

Esquemas	A	B	C	D	Total
Nº inicial	46	50	51	47	194*
Concluídos	39	37	32	36	144
Cura(%)	36(92,3)	31(83,8)	31(96,8)	26(72,2)	124
Recaída(%)	3(7,7)	6(16,2)	1(3,1)	10(27,7)	20
Abandono †	7	13	19	11	50

* Seis pacientes não obedeceram nenhum dos esquemas propostos e não foram incluídos no número inicial.

† Pacientes que abandonaram o controle, portanto não fizeram parte dos cálculos.

tados significativos entre os esquemas A e D ($p = 0,0022$) e entre os esquemas C e D ($p = 0,005$), mostrando que os esquemas A e C são melhores que o esquema D. Quando comparados em grupos, quanto à dose diária e ao tempo de duração de tratamento, obtiveram-se resultados estatisticamente significativos nos esquemas com primaquina em doses duplicadas diárias de 0,50mg/kg/dia (esquemas A e C), que provaram ser mais eficazes que os esquemas de primaquina em doses simples de 0,25mg/kg/dia (esquemas B e D), nos quais se obteve um valor de $p = 0,0042$. Não ocorreram diferenças significativas quando se comparou o tempo de duração do tratamento ($p = 0,6104$).

Discussão

Na prática, tem-se observado que nem sempre ocorre a intermitência febril própria dos ciclos esquizogônicos do parasita conforme a espécie parasitária, visto que a partir do ciclo inicial, os ciclos subsequentes se superpõem⁴. A maioria das crianças apresenta febre de modo contínuo e defervescência em lise imediata ao tratamento específico. Assim ocorreu em nossos achados, independentemente do esquema utilizado, mesmo porque a droga usada como esquizonticida sanguíneo (cloroquina), responsável pelo desaparecimento da sintomatologia, foi a mesma na mesma dosagem, em todos os esquemas.

Tabela 5 - Resultados dos testes de significância da análise comparativa das respostas terapêuticas entre os esquemas propostos

Esquema	Valor de p*	Resultado
A x B	0,214	Não significativo
A x C	0,385	Não significativo
A x D	0,021	Significativo
B x C	0,078	Não significativo
B x D	0,232	Não significativo
C x D	0,005	Significativo

* Teste exato de Fisher / Valores de p significativos: <0,05

A concentração sérica de cloroquina adequada para o tratamento da *malaria vivax* nunca foi firmemente determinada. Estudos realizados na década de 40 determinaram como terapêuticas as concentrações plasmáticas de 15 µg/L e séricas de 30 µg/L^{6,7}. Erros na dosagem da concentração de cloroquina podem ocorrer, basicamente, como consequência de dois fatores: diferenças na concentração sanguínea da cloroquina e de seu metabólito ativo (desethyl-cloroquina); e diferenças na concentração de cloroquina nas plaquetas, hemácias, leucócitos, bem como nos parasitas. Para minimizar tais erros, as concentrações de cloroquina são medidas no sangue, onde seus valores são usualmente maiores que no plasma ou no soro (cerca de 3 vezes maior que no plasma e de 6 vezes maior que no soro)⁸.

Portanto, é razoável admitir-se que uma cloroquinemia de cerca de 90 µg/L eliminará todas as formas assexuadas do *P.vivax* do sangue. Essa concentração é quase sempre ultrapassada após tratamento clássico com 25 mg/kg de peso de cloroquina base⁸. Desse modo, questiona-se se doses menores seriam ou não efetivas.

Neste trabalho foi observado, em relação aos critérios parasitológico e clínico, que 100 % dos pacientes apresentaram negatificação da parasitemia até o 4º dia de tratamento em todos os esquemas, assim como todos os pacientes tornaram-se assintomáticos, considerando-se principalmente a tríade malárica, até 5º dia de tratamento. Estudos acerca das concentrações da droga *in vivo* utilizando as dosagens aqui propostas seriam o único meio de confirmar se a eficácia está relacionada a níveis de cloroquinemia adequada.

O desenvolvimento de resistência a drogas em áreas onde anteriormente o parasita era suscetível vem sendo, ao longo dos tempos, associado ao tipo de droga usada, ao grau e à duração da pressão do fármaco sobre o parasita e do grau de contato parasita/hospedeiro⁹. Esse conhecimento nos leva a buscar cada vez mais a utilização racional das drogas antimaláricas, mesmo em relação ao *Plasmodium vivax*, que parece indicar resistência à cloroquina nos últimos 3 anos, em várias regiões da Ásia: Papua Nova Guiné¹⁰, Indonésia¹¹ e Irian Jaya⁸. O fato de a resistência do *P.vivax* à cloroquina parecer emergir atualmente, especialmente em crianças pequenas, é de grande importância, porque parece óbvio que não haverá tão cedo uma droga que substitua a cloroquina.⁸

Nas áreas onde parece estar ocorrendo o fenômeno da resistência, a cloroquina não é mais a droga de escolha para o tratamento e/ou profilaxia de *malaria vivax*⁸, a exemplo do que ocorreu com a mesma droga no tratamento da malária falciparum. As primeiras manifestações de resistência do *P. falciparum* à cloroquina tiveram início na Tailândia, chegando posteriormente ao Brasil (Rondônia)¹². Devemos ou não temer que a história se repita com o *P. vivax*?

A primaquina é a única droga atualmente viável para o tratamento radical da *malaria vivax*, atuando como esquizotocida tissular e exterminando as formas do *P.vivax* de evolução lenta (hipnozoítas)⁹. Os principais efeitos tóxicos da primaquina são a tendência a determinar hemólise (em pessoas portadoras de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase), metahemoglobinemia e dor abdominal, porém, pouco se sabe acerca do metabolismo e toxicidade da droga, apesar dos avanços ocorridos nesta área⁹.

Questão fundamental é a possibilidade da redução ou exacerbação dos efeitos tóxicos da droga, que foi utilizada na metade do tempo usual, porém em dois dos esquemas propostos, a primaquina teve sua dose diária duplicada. Nas crianças estudadas não foram observados efeitos colaterais que pudessem ser atribuídos às drogas, com exceção de uma criança que apresentou vômitos cerca de uma hora após a ingestão da medicação. Essa ocorrência ainda deixa

dúvidas, pois este paciente apresentara vômitos no início da doença e, além do mais, fez uso da dose padrão de primaquina.

Segundo Silva A.R. e colaboradores¹³, o tempo de tratamento com essa droga é variável conforme a cepa envolvida. Este autor cita que, na Índia e no Ceilão, o tratamento radical se faz com 5 dias (15 mg ao dia), sendo que as taxas de recaída não excedem 5%. Esse mesmo autor, em outro trabalho realizado em São Luís, Maranhão¹⁴, sugere que a terapêutica para *malaria vivax* com esquema de cloroquina mais primaquina deveria obedecer critérios de facilidade e custo do tratamento conforme a área malarígena, inclusive aventando a hipótese de que o uso das duas drogas seria viável até por apenas três dias em pacientes bem acompanhados.

Em nossos resultados, o tratamento de menor eficácia utilizou a primaquina em posologia reduzida no tempo e na dose (esquema D) com índices de recaída, interrogada ou não, de 27,7%. Resultados obtidos por Sinha S. e colaboradores¹⁵, em estudo feito com 725 pacientes portadores de *malaria vivax* na Índia, demonstrou que o tratamento radical com primaquina na dose de 15 mg ao dia durante cinco dias talvez não seja adequado para a prevenção das recaídas próprias da doença, e somente altas doses seriam efetivas neste tempo de tratamento.

Clyde e McCarthy¹⁶, em estudo feito com 11 voluntários em Maryland, EUA, utilizaram 30mg diários de primaquina por sete dias, obtendo cura em todos os casos, porém, todos os pacientes apresentaram um ou mais efeitos tóxicos da droga, principalmente do tipo dor abdominal moderada. Esses autores sugerem que o tratamento reduzido é efetivo, porém o risco de indução de hemólise em indivíduos com hemoglobinopatias é maior, devido à dose dobrada, e que portanto não deve ser um esquema utilizado rotineiramente.

Em nossa amostra, os achados referentes às respostas ao esquema de primaquina em dose duplicada por sete ou cinco dias mostraram-se animadores, com um número mínimo de efeitos colaterais de caráter transitório, além de revelarem eficácia tão satisfatória quanto à do esquema clássico, com as seguintes vantagens: dose única de cloroquina e tempo de tratamento pela primaquina reduzido à metade.

Conclusões

Os esquemas utilizados neste estudo mostraram eficácia clínica e terapêutica no grupo de crianças estudadas. A cloroquina utilizada com redução posológica a menos da metade da dose habitual foi efetiva, considerando-se a negatificação da parasitemia assexuada até o quarto dia de tratamento. No entanto, os autores não assumem que esta seja uma dosagem efetiva como esquizotocida sanguíneo, pois essa dose só poderá ter sua eficácia devidamente comprovada através de estudos comparativos com o esquema habitual.

A cura radical foi constatada em mais de 70% dos casos, mesmo no tratamento com esquema D (em que obteve o maior número de recaídas). Relativamente, este seria o pior esquema, sugerindo que em um tempo menor existe a necessidade de se aumentar a dose da droga.

Estatisticamente, apenas os esquemas A e C mostraram-se mais eficazes que o esquema D, sugerindo eficácia semelhante entre os esquemas A, B e C na análise individual e tendência a considerar-se o esquema D com eficácia inferior aos demais. Considerando-se a análise em grupos, os esquemas de primaquina em doses duplicadas diárias (esquemas A e C) provaram ser mais eficazes que os esquemas de primaquina em doses simples diárias (esquemas B e D), não havendo diferenças quanto à duração do tratamento.

Surgem, assim, novas possibilidades de esquemas terapêuticos para *malaria vivax* em crianças de nossa região, combinando-se as drogas usuais em curto espaço de tempo, possibilitando maior aderência ao tratamento. A efetiva avaliação dos esquemas reduzidos deve ser buscada, comparando-se estes esquemas ao esquema clássico, ou ainda, realizando ensaios com a manipulação de apenas uma das duas drogas utilizadas usualmente no tratamento da malária em questão. Estes estudos forneceriam maiores subsídios para a proposição de mudanças dos esquemas terapêuticos em vigência nos atuais Programas de Controle de Malária por esquemas de menor custo, igual eficácia e reduzidas possibilidades de efeitos adversos.

Agradecimentos

Ao Dr. Manoel Ayres, pelo auxílio na análise estatística dos dados. Ao Dr. Alexandre O. Linhares, pela valiosa revisão e contribuição. Aos microscopistas e guardas pelo trabalho de apoio. À Ruth Andriolli, pelo apoio na revisão das fichas. Aos pacientes e, sobretudo, aos pais e responsáveis, que muito contribuíram para o êxito deste trabalho com sua dedicação em cumprir nossas recomendações.

Referências bibliográficas

1. Phillips RE, Fervenza FC, Eick RG. Malária por "falciparum" na infância. *An Acad Nac Med* 1993; 153:196-201.
2. Greenwood BM, Bradley AK, Greenwood AM et al. Mortality and morbidity from malaria among children in rural areas of the Gambia, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81:478-86.

3. Baudon D, Gazin P, Rea D, Carnevale P. A study of malaria morbidity in a rural area of Burkina Faso (West Africa) (letter). *Trans Soc R Trop Med Hyg* 1985; 79:238-4.
4. Tonelli E. Malária. In: Tonelli E, Doenças Infecciosas na Infância. Rio de Janeiro: MEDSI, 1987. v.2, p.752-66
5. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de terapêutica de malária. 2ª ed., Brasília: 1992. p.47-60.
6. Most H, London IM, Kane CA, Laviertes PH, Sshroeder EF, Hayman JM. Chloroquine for treatment of acute attacks of *vivax malaria*. *JAMA*. 1946. 131:963-67.
7. Bruce-Chwatt LJ, ed. Chemoterapy of malaria, 2ª ed. Geneva: WHO, 1981. p.68-70.
8. Murphy GS, Basri H, Purnomo, et al. *Vivax malaria* to treatment and prophylaxis with cloroquine. *The Lancet* 1993; 341:96-100.
9. Trig PI. Recent advances in malaria research: parasite biology, chemoterapy and host/parasite relationships. *Ann Ist Super Sanità* 1985; 21:271-90.
10. Whitby M, Wood G, Venendaal JR, Rieckmann K. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*. *The Lancet* 1989; 2:1395.
11. Schwartz IK, Lackritz EM, Patchen LC. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* from Indonesia. *The New Eng J Med* 1989; 324:927.
12. Reyes S. Infecções maláricas por *Plasmodium falciparum* resistentes ao tratamento com cloroquina. Situação no Brasil (1960-1981) *Rev Bras Malariol Doenças Trop* 1981; 33:109-30.
13. Silva AR, Carneiro EWB, Santos HJ. Resposta dos plasmódios humanos aos antimaláricos na Ilha de São Luis, Estado do Maranhão, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1984; 26: 139-46.
14. Silva AR, Silva CMP, Carvalho Branco MRF, Branco Filho JRC. Resultado do uso de um esquema terapêutico para *Plasmodium vivax* em cinco dias, em três municípios da Ilha de São Luis, Estado do Maranhão, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989; 22:131-36.
15. Sinha S, Dua VK, Sharma VP. Efficacy of 5 day radical treatment of primaquine in *Plasmodium vivax* cases at the BHEL Industrial Complex, Hardwar (U.P). *Indian J Malariol* 1989; 26:83-6.
16. Clyde DF e McCarthy V. Radical cure of Chesson strain *vivax malaria* in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. *Am J Trop Med and Hyg* 1977; 26.

Endereço: para correspondência:

Dr. José Maria de Souza

Av. Almirante Barroso, 492 - Bairro Marco

Belém - PA - CEP 66090-000

Fones: (091) 211.4466 / 211.4457 / 211.4432

Fax: (091) 226.1284