



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

ADRIELE BERMOND ZAMBON

**UM ENFOQUE SOBRE A MALÁRIA À LUZ DA
RESISTÊNCIA DO *Plasmodium falciparum* À
CLOROQUINA**

ARIQUEMES-RO
2011

Adriele Bermond Zambon

**UM ENFOQUE SOBRE A MALÁRIA À LUZ DA
RESISTÊNCIA DO *Plasmodium falciparum*
CLOROQUINA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Esp. Cacilda de Figueiredo Jardim

Adriele Bermond Zambon

**UM ENFOQUE SOBRE A MALÁRIA À LUZ DA
RESISTÊNCIA DO *Plasmodium falciparum* À
CLOROQUINA**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientadora Prof^ª. Esp. Cacilda de Figueiredo Jardim
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^ª. Dr^ª. Rosani Aparecida Alves Ribeiro de Souza
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^º. Esp. Jonas Canuto da Silva
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes, _____ de _____ de 2011

A Deus, pela minha vitória.

Aos meus pais, pelo incentivo.

Aos meus irmãos, pelo carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de vida, por ter me iluminando e dado forças em meu caminho para que eu pudesse concluir este trabalho que é mais uma etapa da minha vida.

Ao meu pai Valdimiro Zambon, por todo amor, dedicação e paciência que sempre teve comigo, homem pelo qual tenho maior orgulho de chamar de pai, meu eterno agradecimento pelos momentos em que estive ao meu lado, pessoa que sigo como exemplo, pai dedicado, amigo, batalhador, que não hesitou em me proporcionar a realização deste sonho.

A minha mãe Elisabete B. Zambon, por ser tão dedicada e amiga, por ser a pessoa que mais me apoia e acredita na minha capacidade, meu agradecimento pelas horas em que ficou ao meu lado não me deixando desistir e me mostrando que sou capaz de chegar onde desejo, sem dúvida foi quem me deu o maior incentivo para conseguir chegar até aqui.

Aos meus irmãos Adriana B. Zambon e Valter B. Zambon pelo carinho e atenção que sempre tiveram comigo.

A prof^a. Esp. Cacilda de Figueiredo Jardim pela orientação, pela competência e prestimosa colaboração prestada.

A prof^a. Dr^a. Rosani Aparecida Alves Ribeiro Souza pelo apoio, confiança e paciência para a conclusão desta jornada, tantas vezes difícil.

As minhas amigas e amigos que fiz durante o curso, por todos os momentos que passamos durante todo este tempo, meu especial agradecimento. Sem vocês essa trajetória não seria fácil.

*“Feliz é o homem que acha sabedoria,
e o homem que adquire entendimento”.*
Provérbios 3:13

RESUMO

A malária acomete milhares de pessoas no mundo todo a cada ano, o que representa um grave problema de saúde. Na região da Amazônia Legal é que se encontram os principais locais de transmissão. Na raiz dessa abordagem, este estudo monográfico tem como principal objetivo descrever sobre os principais fatores envolvidos no processo de resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina. Portanto, na busca do entendimento necessário acerca do assunto, adotou-se levantamento bibliográfico por meio da revisão de literatura, compreendendo o ano de 2000 a 2011. Embora diversos estudos dos órgãos da saúde, apontem o Brasil como um país que tem sob controle os casos de malária, a região amazônica continua com índices alarmantes, sobretudo naqueles lugares em que apresenta umidade. Essa questão tem despertado a preocupação das autoridades, porque houve a progressão de aumento de cepas do *Plasmodium falciparum* resistentes aos antimaláricos. Este fator estimulou as pesquisas, permitindo assim novas descobertas e novos medicamentos. Pesquisadores embasam a necessidade da busca de respostas para alcançar sucesso no tratamento e controle da doença. No território brasileiro, as espécies causadoras desta infecção estão distribuídas de forma heterogênea, em que o *Plasmodium falciparum* é o responsável pela forma grave da doença, como também pela resistência à cloroquina. As principais informações dessa pesquisa mostraram que fatores como condições socioeconômicas e uso inadequado de medicamentos aumentam o risco de o parasita adquirir maior resistência à cloroquina.

Palavras-chave: Malária, Resistência à cloroquina, *Plasmodium falciparum*.

ABSTRACT

The malaria attacks thousands of people in the whole world every year, which represents a serious health problem. Amazonian Legal is the main transmission places. In the root of that approach this monographic study has as main objective to describe about the factors involved in the resistance process of the Plasmodium falciparum to the chloroquine. Therefore, in the search of the necessary understanding concerning the subject, bibliographical rising was adopted through the literature revision including years 2000 to 2011. Although several studies of the health organs points Brazil as a country that has under control the cases of malaria, the Amazonian area continues with alarming indexes above all in those places where it presents humidity. That subject has been waking up the concern of the authorities because there was the progression of increase of stumps of Plasmodium resistant falciparum to the antimalarial. This factor stimulated the researches allowing like this new discoveries and new medicines. Researchers base the needs of the search answers to reach success in the treatment and control of the disease. In the Brazilian territory the species who causes of this infection are distributed in a heterogeneous way which the Plasmodium falciparum is the main responsible for the serious form of the disease as well as for the resistance to the chloroquine. The main information of that research showed that the factor such as socioeconomic conditions and inadequate use of medicines increase the risk of the parasite to acquire larger resistance to the chloroquine.

Key-words: *Malaria, Resistance to the chloroquine, Plasmodium falciparum.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa das áreas de distribuição de transmissão de malária no mundo.....	15
Figura 2 - Estrutura molecular da cloroquina.....	23
Figura 3 - Mapa das áreas de resistência do <i>P. falciparum</i> aos antimaláricos.....	29

LISTA DE FIGURAS

Tabela 1 - Esquema de tratamento de infecção por <i>P. falciparum</i>	28
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CEM	Campanha de Erradicação da Malária
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
FP	Ferritoporfirina IV
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNCM	Programa Nacional de Controle da Malária
QPX	Quimioprofilaxia
RAVREDA	Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas
SUCEN	Centro de Controle de Endemias

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 ASPECTOS GERAIS DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL	15
4.2 VETORES E AGENTES ETIOLÓGICOS	17
4.3 CICLOS DE VIDA DO <i>Plasmodium</i>	18
4.4 MODOS DE TRANSMISSÃO	19
4.5 DIAGNÓSTICOS DA MALÁRIA	20
4.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	21
4.7 ANTIMALÁRICO CLOROQUINA	22
4.8 ALGUMAS MEDIDAS DE CONTROLE DA MALÁRIA NO BRASIL	24
4.9 <i>Plasmodium falciparum</i> RESISTENTE À CLOROQUINA	28
4.10 MEDIDAS PREVENTIVAS	31
CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	35

INTRODUÇÃO

A malária é a doença parasitária de maior prevalência em todo o mundo, atingindo cerca de 250 milhões de pessoas em mais de 109 países, principalmente no continente africano, Ásia e América Central. No Brasil, a doença está mais concentrada na região amazônica sendo de forma esporádica nas demais regiões devido à presença de vetores espalhados em 80% do território brasileiro (COSTA et al., 2010). A região da Amazônia Legal (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão) são os principais locais de transmissão, onde cerca de 10-15% da população está em risco (CRUZ, 2010).

No decorrer dos anos, inúmeras estratégias e programas foram lançados pelo governo e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para prevenção e controle da malária na população, com o propósito de minimizarem casos de infecções provocadas pelo parasita. Das estratégias e programas introduzidos, algumas medidas de controle se destacaram obtendo sucesso, porém o insucesso de algumas estratégias ocorreu devido às dificuldades encontradas para a sua realização.

A resistência aos medicamentos antimaláricos ocorre no mundo todo, sendo uma barreira para o controle da malária, ressaltando que a dispersão de cepas resistentes à cloroquina é geograficamente distribuída em áreas endêmicas. Fatores como hospedeiro, parasita, condições socioeconômicas e uso frequente e indiscriminado de antimaláricos contribuem para a disseminação e resistência de cepas (NORONHA et al., 2000).

No tocante condições de tratamento e controle, Silva et al., (2006), identificaram falhas técnicas na condução dos casos de malária tais como o retardo no diagnóstico e no tratamento, entrega da medicação sem explicações corretas e sem acompanhamento, ingestão incorreta da medicação, recusa e abandono de tratamento, partilha da medicação de um para outro paciente e falta de borrifação dos domicílios.

O conhecimento das áreas de maior prevalência, dos problemas encontrados para o tratamento de pacientes e dos fatores relacionados com a resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina podem servir de colaboração para à

comunidade científica e profissionais da saúde envolvidos no processo de assistência a pacientes acometidos pela doença em questão.

De acordo com Rocha, Ferreira e Souza (2005), embora hajam ações de controle técnico para minimizar a incidência da malária, o nível de transmissão continua ainda é muito elevado, sendo que o agravo se deve ao comportamento impróprio e às condições de vida e existência das populações de risco.

Este estudo se justifica a medida que propõe a intensificação das ações e atitudes direcionadas a valorização do cuidado à malária, uma vez que se trata de uma doença endêmica, com dificuldades de tratamento, a exemplo da adesão ao mesmo pela população que vive em áreas de risco de transmissão da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever sobre alguns dos fatores envolvidos no processo de resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Discorrer sobre a adesão ao tratamento como um fator primordial para se obter sucesso no tratamento;
- ✓ Destacar algumas políticas públicas para o controle;
- ✓ Comentar sobre vetores, agentes etiológicos, métodos de diagnóstico e medidas preventivas.

3 METODOLOGIA

O estudo baseou-se na metodologia de abordagem exploratória e descritiva, ou seja, na busca de levantamentos e estudos bibliográficos, dados e informações visando compreender a problemática própria do tema tratado. A coleta de dados foi realizada através de documentos textuais tais como: livros, artigos, teses e manuais. Os artigos foram selecionados em bases de dados *online* como: SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), PUBMED (*U.S. National Library of Medicine*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), manuais do Ministério da Saúde, Google Acadêmico.

Para o levantamento bibliográfico, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: malária, resistência à cloroquina, *Plasmodium falciparum*. Os artigos selecionados para efetuação do texto foram compreendidos entre os anos de 2000 a 2011, nos idiomas, português e inglês. Foram utilizados 26 artigos, sendo 2 artigos em língua estrangeira, 9 manuais do Ministério da Saúde, 2 livros, 1 manual do Ministério da Saúde e 2 teses de doutorado.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 ASPECTOS GERAIS DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL

A malária é a doença parasitária de maior prevalência em todo o mundo, atingindo cerca de 250 milhões de pessoas em mais de 109 países, principalmente no continente africano, Ásia e América Central. No Brasil, a doença está mais concentrada na região amazônica sendo de forma esporádica nas demais regiões devido à presença de vetores espalhados em 80% do território brasileiro (COSTA et al., 2010). Nos países como África, Ásia e América Latina que são regiões tropicais e subtropicais, ocorre a maioria dos acometimentos. Em pelo menos 90 países a infecção tem sido um problema de saúde pública (FRASSON et al., 2009).

A Figura 1 demonstra as áreas com transmissão da malária no mundo, áreas de risco limitado de transmissão de malária e áreas sem transmissão de malária.

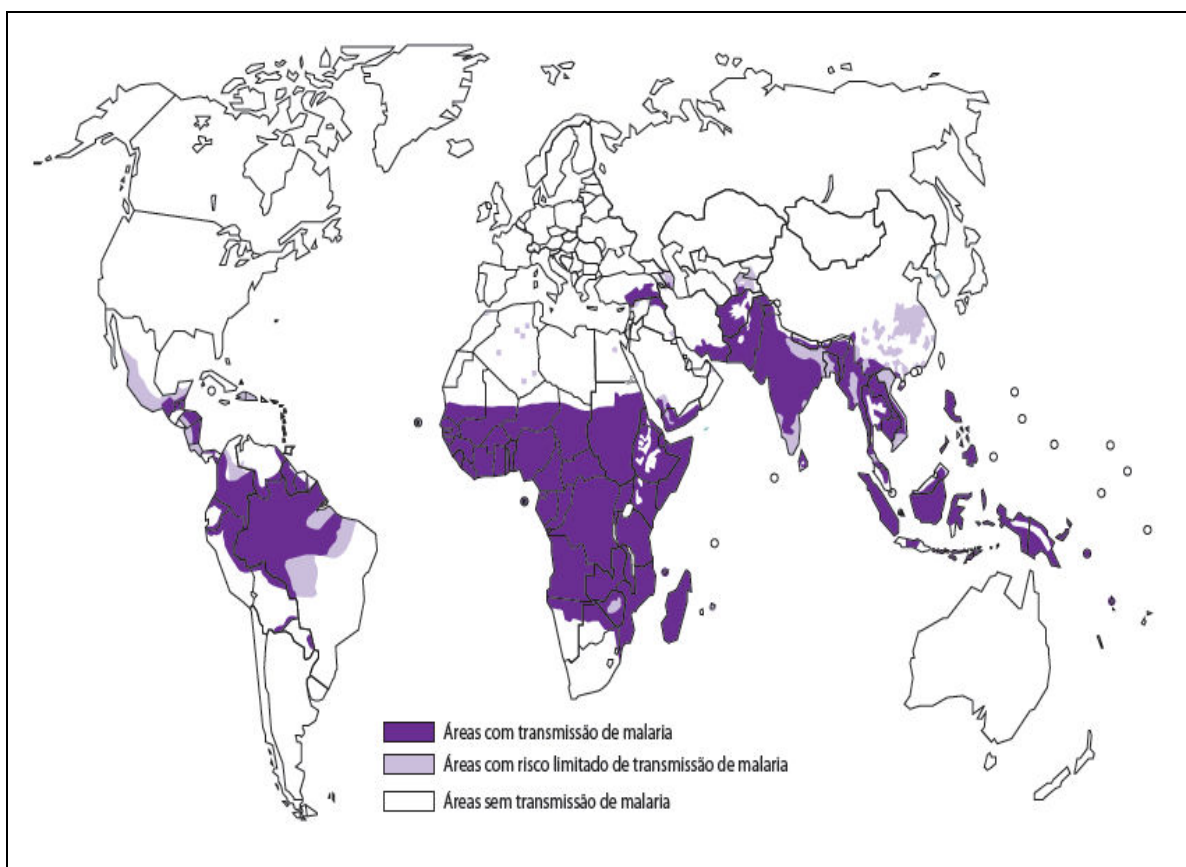


Figura 1 - Mapa das áreas de distribuição de transmissão de malária no mundo
Fonte: BRASIL, 2008

Silva e Oliveira (2002, p. 50) comentam sobre as condições que envolvem o binômio qualidade de vida da população e malária

Os imigrantes, em áreas rurais, implantaram assentamentos agrícolas e desenvolveram intensa atividade de garimpo a céu aberto, ocasionando vastas ações de desflorestamento, perturbação dos cursos naturais de rios, igarapés e lagos, criando, assim, condições favoráveis à proliferação dos anofelinos [...]. Esses fatores, associados ainda à insuficiência de estruturas médico-sanitárias, levaram ao desencadeamento do terceiro drama de malária do século no país.

Portanto, a malária pode ser considerada como uma das doenças da pobreza, por se relacionar com as condições de moradia, baixa escolaridade, higiene, áreas de habitação, entre outros fatores vivenciados pela população. Ela se caracteriza pela sua elevada morbidade e mortalidade, ocasionando problemas socioeconômicos, contribuindo para o atraso do desenvolvimento dos países afetados.

Segundo Tauil (2002) outro grande obstáculo, são as dificuldades de seu controle: difícil acesso as localidades, condições das paredes das casas, serviços de saúde precários ou escassos, todos esses fatores associados à falta de uma vacina eficaz, a resistência aos antimaláricos e a falta de investimento na busca e aplicação de novos fármacos, contribuem para o atraso do controle desta infecção (CRAVO; ROSÁRIO, 2002).

A malária no Brasil cobria grande parte do território nacional, no período anterior a1940, tornando-se um verdadeiro desafio à colonização da Amazônia de certas áreas litorânea, de áreas do sudeste, e de regiões da bacia dos rios Paraná-Prata, São Francisco e Doce, no Planalto Central (SILVA; OLIVEIRA, 2002).

Devido a intensa ocupação no início da década de 70 da Amazônia brasileira, a malária vem sendo a causa de um dos principais problemas de saúde da região. São considerados vários fatores responsáveis pela transmissão da doença: umidade, temperatura, altitude, vegetação propícia à proliferação dos vetores e condições de moradias e trabalho que facilitam o contato do mosquito com o ser humano (TAUIL, 2002).

A eliminação ou redução da transmissão da malária no Brasil ocorreu nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste. Nos estados da Bacia Amazônica, a incidência da doença no país está mais concentrada e são registrados 99% dos casos. A

distribuição da infecção nesta região não é homogênea, acometendo principalmente populações que vivem de forma precária de habitação e trabalho. Apesar de ser de interesse médico e epidemiológico, a malária passou por descaso político por vários anos (FRASSON et al., 2009).

Silva e Oliveira (2002) relatam que no início do século 21, a malária é definida como uma situação de “malária residual”, principalmente em toda região amazônica. Esta situação se deve pela alta instabilidade e contínua ameaça de desenvolver surtos epidêmicos: espalhar-se para áreas vizinhas, provocar aparecimento de novos focos nas demais regiões do país e estar sujeita as variações climáticas, demográficas ou socioeconômicas.

A região da Amazônia Legal (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão), são os principais locais de transmissão, onde cerca de 10-15% da população está em risco (CRUZ, 2010). A malária no Brasil estende-se à totalidade da região amazônica, compreendendo cerca de 500 mil casos anuais, classificadas como situações de endemias de baixo e médio risco, mas que ainda apresenta focos de alto risco. Os Serviços de Saúde Pública enfrentam desafios demográficos e socioeconômicos para o controle da malária (SILVA; OLIVEIRA, 2002). A região da Amazônia Legal apresenta áreas de Incidência Parasitária Anual (IPA), com alto risco de transmissão, com o número de exames positivos de malária por mil habitantes, ou seja, apresenta um número superior a 100 casos por 1.000 habitantes (REINERS et al., 2010).

O Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) do Ministério da Saúde que tem por objetivo a redução da letalidade e a gravidade dos casos, redução da incidência da malária, eliminação da transmissão em locais urbanos e manter afastada a doença em áreas onde a transmissão já foi controlada (BRASIL, 2010).

4.2 VETORES E AGENTES ETIOLÓGICOS

O italiano Giovanni Battista Grassi identificou os anofelinos como vetores que causam a malária em humanos. Após a identificação dos anofelinos foram realizados numerosos estudos de entomologistas europeus e americanos, determinando as espécies de anofelinos responsáveis pela propagação da malária em distintas regiões da terra (KATSURAGAWA et al., 2008).

Segundo o Departamento de Atenção Básica (BRASIL, 2008 a p. 102), os mosquitos são identificados como:

Mosquito pertencente à ordem dos dípteros, família *Culicidae*, do gênero *Anopheles*. Esse gênero compreende mais de 400 espécies. No Brasil, as principais espécies transmissoras da malária, tanto na zona rural quanto na zona urbana, são: *Anopheles darlingi*, *Anopheles aquasalis*, *Anopheles albitarsis*, *Anopheles cruzii*, *Anopheles bellator*. A espécie *darlingi* é o principal vetor no Brasil, destacando-se na transmissão da doença pela distribuição geográfica, antropofilia e capacidade de ser infectado por diferentes espécies de plasmódios. Popularmente, os vetores da malária são conhecidos por "carapanã", "muriçoca", "sovela", "mosquito-prego" e "bicuda".

De acordo com a Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), a malária é também chamada de maleita ou paludismo, provocada por protozoários pertencentes ao filo *Apicomplexae* do gênero *Plasmodium*. São relatadas mais de cem espécies deste gênero, porém, as espécies que merecem destaque são: *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) e *Plasmodium ovale* (*P. vale*) parasitam o homem, sendo a *P. falciparum*, *P. vivax*, as espécies de maior importância. *P. falciparum* é o agente mais agressivo e patogênico, que causa uma febre terçã maligna e com o ciclo de 48 horas, levando a óbito se não for diagnosticada e tratada rapidamente, principalmente em pessoas em sua primeira infecção. O *P. vivax*, é a forma responsável por provocar a febre terçã benigna que raramente causa infecções fatais. Esta espécie está largamente distribuída no mundo, sendo a maior prevalência nas regiões de malária fora do continente africano. *P. ovale* é o agente que causa a febre terçã benigna e está restrito ao continente africano. *P. malariae* causa febre quartã e está distribuído mundialmente. A forma grave da malária é causada pelo *P. falciparum* que leva a disfunções que afetam todo o organismo. A mortalidade depende do tratamento e de recursos disponíveis (ALVES et al., 2007).

Os parasitas da malária possuem um alto grau de especificidade pelos hospedeiros, o qual foi resultado do processo de adaptação que infectam o ser humano e são específicos do homem (SILVA; OLIVEIRA, 2002). A doença se distribui geograficamente de forma heterogênea, bem como as cepas de plasmódios e os vetores (OSÓRIO-DE-CASTRO et al., 2011).

Segundo KATSURAGAWA et al., (2008), os mosquitos vetores que causam malária estão presentes em todo o território brasileiro. Mas a malária só é considerada endêmica na bacia Amazônica.

4.3 CICLOS DE VIDA DO *Plasmodium*

De acordo com o Manual para Profissionais de Saúde na Atenção Básica a reprodução dos plasmódios ocorre por dois processos diferentes: a reprodução assexuada ou esquizogonia, que se desenvolvem no ser humano, e a reprodução sexuada, também denominada de esporogonia, que se desenvolvem no mosquito (BRASIL, 2005 a).

O homem é infectado, através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, os parasitas são inoculados na forma esporozoíta que atingem a corrente sanguínea, chegando ao fígado e invadindo as células hepáticas dando início a infecção. No interior dos hepatócitos, os esporozoítas distinguem-se em esquizontes por reprodução assexuada, sendo produzidos vários merozoítos que, rompem a célula do fígado e entram na corrente sanguínea invadindo as hemácias, onde crescem e evoluem para a forma trofozoíta, produzindo novos merozoítos, ocorrendo à divisão de forma assexuada dentro das hemácias rompendo-a e liberando merozoítos na circulação sanguínea. A produção de citocinas e o aparecimento dos sintomas ocorrem durante esta fase. Grande parte dos merozoítos liberados infecta novas hemácias, dando continuidade ao seu ciclo de reprodução assexuada. Os merozoítas que não se reproduzem assexuadamente desenvolvem-se na forma sexual originando os gametócitos (CUNICO et al., 2008).

A fêmea do *Anopheles* ingere durante a picada os gametócitos que permanecem na corrente sanguínea humana, os gametócitos sofrem rápida divisão celular dentro do intestino delgado do mosquito, que sofrem uma ligeira divisão celular, formando microgametas (forma masculina) e macrogametas (forma feminina fecundada). Os macrogametas atravessam a parede do intestino e formam cistos em sua parte exterior, denominados oocistos que dentro de alguns dias se rompem e liberam os esporozoítos, que migrarão para a glândula salivar do mosquito, estando prontos para serem injetados em um novo hospedeiro vertebrado (FRANÇA et al., 2008).

4.4 MODOS DE TRANSMISSÃO

Segundo o Guia prático de tratamento da malária no Brasil, a malária é transmitida de forma natural através da picada do mosquito, cujos criadouros preferenciais são água limpa, quente, locais escuros e de baixo fluxo, muito comuns na Amazônia brasileira (BRASIL, 2010).

Em certos locais da Amazônia o mosquito tem hábitos alimentares principalmente durante o alvorecer e no cair da noite, e em certas regiões os mosquitos também costumam ter hábitos alimentares durante todo o período noturno. A malária não é transmitida de forma direta pessoa a pessoa. Dificilmente ocorre a transmissão pela transfusão sanguínea infectada, seringas compartilhadas, e raramente por via congênita (BRASIL, 2008 a).

4.5 DIAGNÓSTICO DA MALÁRIA

Segundo o Guia prático de tratamento da malária no Brasil o os sinais e sintomas provocados pelo *Plasmodium* são inespecíficos, pois outras doenças febris agudas podem apresentar sintomas parecidos aos da malária, desta forma o diagnóstico clínico não é preciso (BRASIL, 2010).

O Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária relata a importância da utilização de critérios clínicos e epidemiológicos em casos de suspeita da doença, ou seja, quando o paciente apresentar sintomas procedentes de áreas malarígenas visitadas, neste caso é necessário à solicitação do exame laboratorial para confirmar a infecção (BRASIL, 2005 b).

De acordo com Brasil (2008 a), o diagnóstico confirmatório da infecção por malária só é possível pela exibição do parasito, ou por antígenos relacionados com o sangue periférico da pessoa infectada.

A publicação do Manual para Profissionais de Saúde na Atenção Básica destaca que os imunotestes ou testes rápidos vêm sendo avaliados para diagnóstico de malária. O método de diagnóstico rápido baseia-se na captura de antígenos de *P. falciparum* e não *P. falciparum*. Este teste consiste em fitas de detecção por imunocromatografia, emprega anticorpos monoclonais e policlonais, marcados com ouro e dirigidos contra a enzima desidrogenase do lactato específica do parasito (pDHL) presente no sangue total do paciente (BRASIL, 2005 a).

No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) indica o uso de testes rápidos para localidades onde o acesso ao diagnóstico microscópico é difícil, devido à distância geográfica ou dificuldade local do serviço de saúde (BRASIL, 2009).

O esfregaço delgado ou gota espessa são exames microscópicos utilizados para diagnóstico da malária. A gota espessa faz-se coloração com Giemsa ou azul de metileno através da técnica de Walker e o esfregaço delgado coram-se pelo Giemsa, após fixação com álcool metílico. Estes métodos são baratos, e ajudam na identificação da espécie do plasmódio (BRASIL, 2005 b).

O método de gota espessa é o método mais recomendado, devido à concentração de sangue por campo que ajuda o encontro do parasita (BRASIL, 2005 a). O esfregaço delgado utilizado para identificar infecções por malária possui baixa sensibilidade, porém, apenas este método permite seguramente a diferenciação específica dos parasitas a partir da morfologia e das modificações ocorridas no eritrócito parasitado (BRASIL, 2008 a).

A reação em cadeia da Polimerase (PCR) consiste na extração do DNA. O DNA genômico plasmodial é extraído de amostras de sangue total (COSTA et al., 2008).

4.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O Caderno de Atenção Básica do Ministério da Saúde, a malária apresenta-se como febre aguda provocada por protozoários do gênero *Plasmodium*, desenvolvendo febre alta, calafrios, sudorese e dores de cabeça, ocorrendo em níveis cíclicos, dependendo da espécie infectante (BRASIL, 2008 a).

O Guia de Vigilância Epidemiológica (2003) define como período toxêmico, quando o paciente não recebe tratamento adequado, apropriado e oportuno, onde os sinais e sintomas podem progredir para formas graves e complicadas (BRASIL, 2003). Segundo Alves et al., (2007), as manifestações clínicas características da malária e a sua gravidade depende da espécie infectante, da gravidade da parasitemia, do metabolismo do parasita e das citocinas que são liberadas. O *P. falciparum* é o causador de muitos casos de malária grave e mortes. As infecções por malária que ocorrem no ser humano são classificadas de acordo com a espécie de protozoário envolvido (SILVA; OLIVEIRA, 2002).

Alecrim et al., (2003) classificam clinicamente os pacientes como portadores da malária moderada ou grave. A malária moderada apresenta os seguintes sintomas: cefaleia, febre, náuseas, vômitos e calafrios. A malária grave apresenta sinais e sintomas clássicos da malária. O *P. falciparum* é o principal agente causador da forma grave da malária, que pode causar complicações cerebrais, renais, pulmonares, hematológicas, circulatórias e hepáticas (ALVES et al., 2007).

Segundo o PNCM (2003), o retardamento do diagnóstico e do tratamento, por motivos distintos, tem sido determinante para a propagação de espécies de plasmódio e manutenção da transmissão, assim como, para a maior possibilidade de ocorrer casos graves e mortes por malária. Muitos fatores são responsáveis pela demora no diagnóstico e tratamento da malária e diversificam de acordo com o contexto da população, características de propagação da malária e a estrutura dos serviços de saúde (BRASIL, 2003).

Em áreas endêmicas por malária, geralmente encontram-se pessoas portando o plasmódio, porém, sem apresentar sintomas clínicos. O quadro clínico é muito semelhante para todas as espécies de plasmódio, exceto para o *P. falciparum* que apresenta casos graves e complicados (BRASIL, 2005 a). As infecções por *P. falciparum*, podem ser graves e letais principalmente quando acomete grávidas, crianças e primoinfectados (BRASIL, 2010).

4.7 ANTIMALÁRICO CLOROQUINA

A Bayer liderou as pesquisas de antimaláricos no período entre guerras. O alemão Hans Andersag em 1934 desenvolveu em laboratório, a molécula resochin, e um derivado que chamou de sontochin. Ambas tinham a base da estrutura química em comum a 4-amino-quinolina, responsável pela ação terapêutica na forma esquizonte do plasmódio. A molécula sintética o resochin ficou conhecida como cloroquina durante a Segunda Guerra Mundial, mostrando-se mais eficiente e segura do que a atebrina (ROSENTHAL, 2001 apud SÁ, 2011).

Muitos fármacos antimaláricos são de origem natural ou compostos sintéticos que começaram a ser produzidos a partir da década de 40. Esses antimaláricos possuem propriedades específicas para cada etapa do ciclo de vida do *Plasmodium* (FRANÇA; SANTOS; VILLAR, 2008).

No período de 1963 a 1986 em que os Estados Unidos ocupavam o Vietnã se depararam com um tipo de malária resistente à cloroquina, foram obrigados a desenvolverem um programa de incentivo de pesquisa de novos agentes antimaláricos, sendo ensaiados mais de 300.000 compostos (SILVA; OLIVEIRA, 2005). Durante a segunda metade do século 20, a cloroquina foi o tratamento antimalárico de primeira escolha, porque era seguro, barato e altamente eficaz contra os parasitas da malária (DJIMDÉ, et al., 2001).

Os medicamentos antimaláricos podem ser classificados de várias formas, de acordo com suas propriedades químicas, farmacológicas, seu local de ação no ciclo biológico do plasmódio, o modo que podem ser utilizadas, seu modo de obtenção, entre outras. Todavia, é de suma importância o conhecimento classificatório dos antimaláricos, bem como o conhecimento de suas propriedades farmacocinéticas, eficácia, grau de tolerância e a tendência de induzir efeitos tóxicos (BRASIL, 2001).

A cloroquina possui o mecanismo de ação baseado na intervenção da digestão da hemoglobina pelos plasmódios. Após a digestão da hemoglobina no seu vacúolo digestivo pelo *P. falciparum*, ocorre à lise protéica, que resulta na formação de um produto chamado heme ou ferritoporfirina IV (FP) que é um produto tóxico ao plasmódio o qual aumenta a permeabilidade das membranas levando a lise celular (SLATER et al., 1991 apud SILVA; OLIVEIRA, 2005). Para impedir sua toxicidade o plasmódio agrega a FP em um cristal, insolúvel e atóxico chamado hemozoína (CUNICO, et al., 2008). Porém este mecanismo não está totalmente esclarecido (SILVA, 2006).

A Figura 2 representa a estrutura molecular do composto cloroquina.

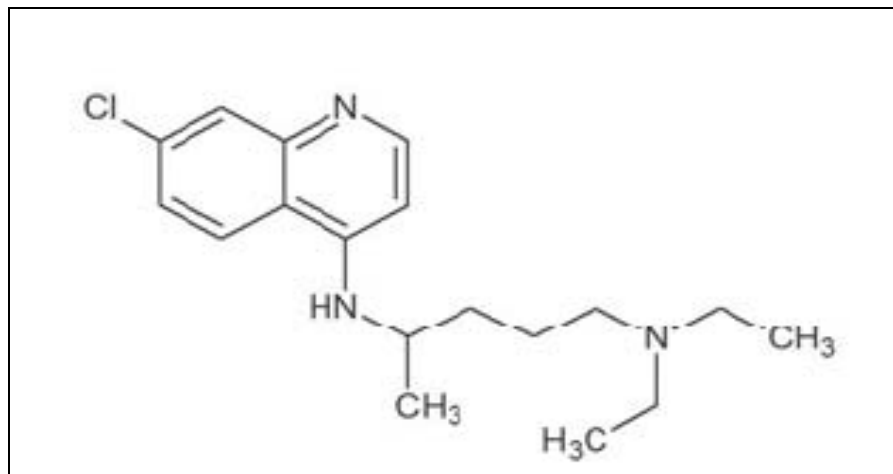


Figura 2 - Estrutura molecular da cloroquina
Fonte: SÁ, 2011

De acordo com a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA, 2001), a cloroquina é uma 4-aminoquilonina que age como esquizonticida para todas as espécies e gametocitocida para *P. vivax* e *P. malariae*. Não tem atividade contra as formas hepáticas. A cloroquina é uma droga antimalárica, que também tem ação antipirética e antiinflamatória. Pequenas quantidades de cepas de *P. falciparum* são ainda sensíveis à cloroquina (BRASIL, 2001).

O tratamento correto da malária é de suma importância para o controle da doença. Atualmente, muitas espécies de plasmódios se tornaram resistentes aos antimaláricos, dificultando o tratamento e controle da doença.

Neste sentido, o Manual de Terapêutica da Malária estabelece que:

O tratamento adequado e oportuno da malária é hoje o principal alicerce 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. (BRASIL, 2001, p. 23).

A importância do desenvolvimento de um novo modo de utilização de fármacos antimaláricos em combinação e o uso de informações moleculares, alcançadas através do sequenciamento do genoma de plasmódios, será de suma importância para a identificação de métodos para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas sítio-específico contendo antimaláricos (PIMENTEL et al., 2007).

4.8 ALGUMAS MEDIDAS DE CONTROLE DA MALÁRIA NO BRASIL

No decorrer dos anos, estratégias e programas foram lançados pelo governo e pela OMS para prevenção e controle da malária na população, com o propósito de minimizarem casos de infecções provocadas pelo parasita. Das estratégias e programas introduzidos, algumas medidas de controle se destacaram obtendo sucesso, porém o insucesso de alguns programas ocorreu devido às dificuldades encontradas para a sua realização.

De acordo com o Guia para Profissionais de Saúde sobre Prevenção da Malária em Viajantes, no Brasil a incidência epidemiológica da malária é preocupante. No ano de 2008, o número absoluto de casos de malária em todo o

país foi superior a 300.000 pacientes (BRASIL, 2009). Considera-se que as doenças parasitárias afetam grande número da população mundial, causando mortes e influenciando a qualidade de vida e desenvolvimento de vários países (FRANÇA; SANTOS; VILLAR, 2008).

A estratégia de erradicação da malária recomendada pela OMS foi empregada no Brasil no ano de 1965, com base no diclorodifeniltricloroetano (DDT) contra vetores transmissores e o uso de medicamentos antimaláricos para a diminuição das infecções, reduzindo a malária em áreas extensas do Brasil (regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul), onde uma grande parcela da população vivia sob o risco de contrair a doença (LOIOLA; SILVA; TAUIL, 2002).

A Conferência Interministerial ocorreu no ano de 1992 em Amsterdã, onde foram abordadas alterações referentes ao combate da malária pela Saúde Pública, enfatizando a erradicação da doença para o controle integrado, sendo os principais objetivos prevenir a mortalidade e reduzir a morbidade (PEREIRA; IGUCHI; SANTOS, 2006).

Durante um longo período, o Brasil aplicou na Amazônia a estratégia da Campanha de Erradicação da Malária (CEM). Devido às características da região e moradias precárias para aplicação correta e adequada do DDT, a estratégia de erradicação obteve um insucesso. A partir de então começaram a aparecer os primeiros casos de resistência do *P. falciparum* ao antimalárico cloroquina, dificultando a perspectiva da erradicação (LOIOLA; SILVA; TAUIL, 2002). Cravo e Rosário (2002) sugerem que a principal causa da seleção dos vetores resistentes ao inseticida DDT foi devido ao seu uso excessivo e inadequado.

Segundo a FUNASA (2001) em 1993, o Brasil e diversos países, seguiram as recomendações da OMS, substituindo os programas de erradicação da malária por programas de controle da doença. Houve uma mudança nos objetivos, na metodologia e também na estratégia de aplicação do programa. O objetivo essencial do programa era atenção ao paciente doente, buscando evitar a letalidade e a gravidade da doença, através de serviços de diagnóstico e de tratamento (BRASIL, 2001).

Em 2001, foi criada a Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas (RAVREDA), com a finalidade de monitorar a resistência aos medicamentos da malária em toda a região amazônica (BRASIL, 2008 b).

Atualmente, o Brasil conta com o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) do Ministério da Saúde que tem por objetivo a redução da letalidade e a gravidade dos casos, redução da incidência da malária, eliminação da transmissão em locais urbanos e manter afastada a doença em áreas onde a transmissão já foi controlada. O programa utiliza várias estratégias para alcançar os seus propósitos, sendo as mais importantes o diagnóstico precoce e o tratamento adequado além de medidas específicas de controle do vetor (BRASIL, 2010).

De acordo com Rocha, Ferreira e Souza (2005), embora hajam ações de controle técnico para minimizar a incidência da malária, o nível de transmissão continua ainda é muito elevado, sendo que o agravo se deve ao comportamento impróprio das populações de risco.

Tauil (2006 p. 276) descreve as ações políticas e medidas tomadas pelo governo para o controle de vetores onde:

A descentralização da execução das ações de controle de vetores, em processo de implementação no Brasil, gerou a necessidade de incorporação, nas responsabilidades de saúde de estados e municípios, atividades exercidas junto aos locais de habitação e de trabalho da população, atividades estas que não pertenciam ao acervo tradicional da imensa maioria dos estados e municípios, como já o eram as atividades de assistência médica. O recrutamento de pessoal, sua capacitação, supervisão e controle para exercício de atividades complexas de campo, como a identificação de medidas antivetoriais adequadas as diferentes realidades locais e sua aplicação, têm ultrapassado as capacidades da grande maioria dos municípios, principalmente dos de pequeno porte.

Há vastas áreas endêmicas de malária, na região amazônica. As suas ações devastadoras assolam os moradores ribeirinhos, causando sofrimentos. Para atender as demandas sanitárias da população foram criados programas de saúde, que não se efetuaram em assistência médica apropriada para melhorar o quadro epidemiológico (FARIA, 2000).

Em casos de malária a melhora e a cura do usuário são afetadas pelo não cumprimento do tratamento como prescrito, ocorrendo assim o desenvolvimento de resistência aos medicamentos, aumentando a chance de transmissão da doença, assim como representa uma perda econômica essencial (REINERS et al., 2010).

De acordo com o PNCM (2003), pessoas que migram, para as áreas endêmicas sem terem contato preliminar com malária, aumentam a possibilidade e o risco de contrair infecções graves, principalmente as pessoas com escassas condições de habitações e trabalho. Existe uma grande mobilização da população

de áreas não endêmicas para áreas com infecção de malária, seja da cidade para o campo ou no sentido oposto. Estas são razões de enorme preocupação em virtude do maior risco de adquirir a doença e de introduzir novamente a malária em locais sem infecção (BRASIL, 2003).

Segundo Silva et al., (2006), fatores ligados a realidade socioeconômica como: viver em áreas rurais, baixo nível de escolaridade, condições insatisfatórias de habitação e de higiene e poucos meios para gastos com a saúde e alimentação, são condições favoráveis para o adoecimento por malária.

Castro e Singer (2007) ressaltam que, a qualidade das moradias são inferiores, devido à escassez de recursos financeiros dos pequenos proprietários de terras. Para a construção são utilizados compensados, plásticos, papelão e folhas de palmeira. Nestas condições da moradia não há proteção contra mosquitos, o que dificulta no uso de borrifação nos domicílios. O desmatamento é outro fator que chama a atenção, assim como a exposição e o tempo que a terra fica desmatada. Dessa forma aumentam-se os criadouros, e a interação entre o homem e o mosquito torna-se mais frequentes.

No que diz respeito ao tratamento para esta infecção, há regimes específicos, conforme a faixa de idade do paciente, peso e a espécie do protozoário envolvido (ALVES et al., 2007).

O tratamento da malária, mesmo em nível periférico, é muito complexo. Dificilmente, apenas um medicamento é utilizado. Em geral são utilizadas duas ou três drogas diferentes associadas para infecções (BRASIL, 2001).

O Ministério da Saúde preconiza várias recomendações quanto ao tratamento da malária. 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, assim como a idade e a espécie infectante. A Figura 1 demonstra apenas um exemplo de tratamento para *P. falciparum*, vale ressaltar que existem outros antimaláricos disponíveis para esta espécie infectante, uma vez que este parasita causa à forma grave da doença e a resistência aos antimaláricos. No caso de grávidas e crianças devem-se adotar regimes terapêuticos diferentes, para evitar possíveis complicações.

Tabela 1 Tratamento das infecções por *P. falciparum* com a combinação fixa de artemeter+lumefantrina em 3 dias

Idade/ Peso	Número de comprimidos					
	1º dia		2º dia		3º dia	
	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite
6m-2 anos 5-14 kg	1	1	1	1	1	1
3-8 anos 15-24 kg	2	2	2	2	2	2
9-14 anos 25-34 kg	3	3	3	3	3	3
≥ 15 anos ≥ 35 kg	4	4	4	4	4	4

Fonte: Brasil, 2010

4.9 *Plasmodium falciparum* RESISTENTE À CLOROQUINA

Para Duarte, Pang e Fontes (2003), resistência parasitária pode ser definida como capacidade que uma cepa tem de resistir ou multiplicar-se após a administração e absorção de medicamentos em doses adequadas ou superiores à doses padrões recomendadas, respeitando o limite de tolerância dos indivíduos.

A resistência aos medicamentos antimaláricos ocorre no mundo todo, sendo uma barreira para o controle da malária, ressaltando que a dispersão de cepas resistentes à cloroquina é geograficamente distribuída em áreas endêmicas. Fatores como hospedeiro, parasita, condições socioeconômicas e uso frequente e indiscriminado de antimaláricos contribuem para a disseminação e resistência de cepas (NORONHA et al., 2000).

Cravo e Rosário (2002) comentam que em muitas áreas endêmicas para malária, o parasita *P. falciparum* apresenta características de insensibilidade a dois ou mais classes de medicamentos antimaláricos a MDR (multidrug-resistance).

A resistência aos antimaláricos está relacionada diretamente ao grande número de parasitas patogênicos e o tempo curto de reprodução. A espécie de *P.falciparum* se reproduz mais rapidamente que as demais espécies que infectam o ser humano, causando o aparecimento dos sintomas devido a enorme população de parasitas desenvolvidos, provocando formas graves da doença e facilitando o

surgimento de resistência deste parasita aos medicamentos antimaláricos (SIBLEY; RINGWALD, 2007 apud CUNICO et al., 2008).

A Figura 3 demonstra o mapa com áreas de resistência do *P. falciparum* aos antimaláricos, dando maior destaque para as áreas de resistência à cloroquina.

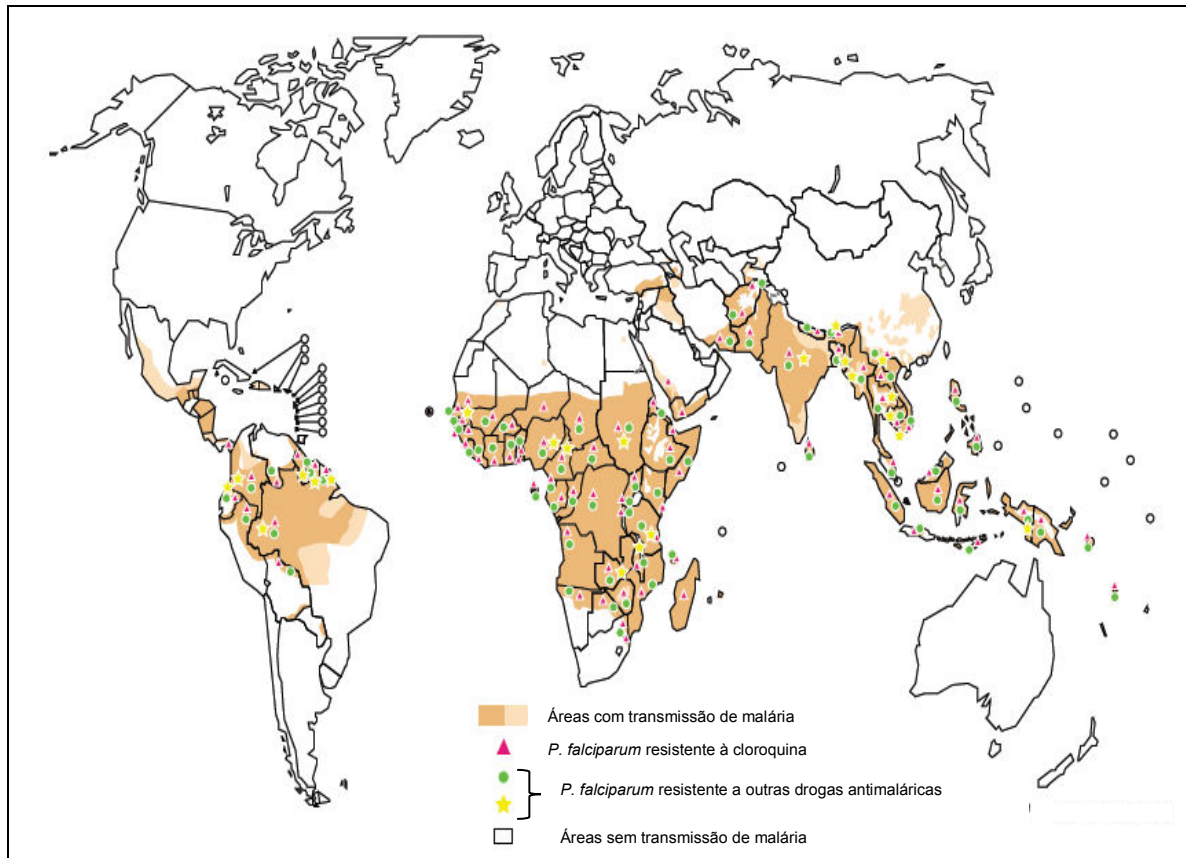


Figura 3 - Mapa das áreas de resistência do *P. falciparum* aos antimaláricos

Fonte: BRASIL, 2008

Nos últimos anos uma das causas notáveis do surgimento da malária é o aumento dos níveis de resistência do *P. falciparum* às drogas antimaláricas. A resistência farmacológica do parasita à cloroquina é um problema para a saúde pública no que diz respeito à profilaxia e ao tratamento da malária (PINHEIRO et al., 2003).

Considera-se que é de suma importância o conhecimento da evolução da resistência do *P. falciparum* para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos contra a malária. Neste sentido Jeffares et al., (2009 p.1) comentam que

A história evolutiva e variabilidade genética de *P. falciparum* é importante para a compreensão da evolução da resistência aos medicamentos, a identificação de vacinas candidatas em potencial e uma avaliação do efeito

da variação parasita sobre a prevalência e a gravidade da malária em humanos.

Devido ao uso abusivo e descontrolado de medicamentos no século anterior, o parasita adquiriu resistência a diversos fármacos, como é o caso da cloroquina, e com isso conseqüentemente aumentou a morbidade e a mortalidade pela doença (FRASSON et al., 2008).

A resistência do *P. falciparum* aos quimioterápicos antimaláricos ocorre quando parasitas possuem uma ou mais mutações favorecendo a seleção na presença de concentrações de fármaco em condições normais, inibem a proliferação da fração sensível dos parasitas (PETERS, 1990 apud CRAVO; ROSÁRIO, 2002).

Silva e Oliveira (2002 p.58) comentam que

A identificação de funções genéticas relacionadas com a resistência à cloroquina avançou nos últimos anos em duas direções: as primeiras correlações estabelecidas indicaram a presença de mutações nos genes *mdr* (multi-drug- resistance). Os genes *mdr* de *P. falciparum*- *pfmdr1* e *pfmdr2* foram identificados por homologia com os genes *mdr* em células tumorais multirresistentes a droga por mecanismos de e fluxo acelerado.

O uso de antimaláricos para o tratamento e profilaxia da malária produz toxicidade, que deve ser minimizado para que o paciente possa receber um tratamento seguro e adequado para o controle da doença. Os antimaláricos continuamente provocam efeitos gastrintestinais adversos, porém não causam gravidade clínica, mas que incomodam o paciente, a mefloquina causa náuseas e vômitos, no caso da cloroquina provoca o prurido, tudo isso compromete a adesão do paciente e a eficácia do tratamento (PIMENTEL et al., 2007).

Silva et al., (2006) identificaram falhas técnicas na condução dos casos de malária na localidade tais como retardo no diagnóstico e no tratamento, entrega da medicação sem explicações corretas e sem acompanhamento, ingestão incorreta da medicação, recusa e abandono de tratamento, partilha da medicação de um para outro paciente e falta de borrifação dos domicílios.

O Guia de Vigilância Epidemiológica (2005 c), traz em seu bojo a seguinte reflexão.

Todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento da malária, desde o auxiliar de saúde da comunidade até o médico, devem orientar adequadamente, com linguagem compreensível, os pacientes quanto ao tipo de medicamento que está sendo oferecida, a forma de ingeri-lo e os

respectivos horários. Muitas vezes, os pacientes sequer dispõem de relógio para verificar as horas. O uso de expressões locais para a indicação do momento da ingestão do remédio é recomendável. As expressões de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas muitas vezes não ajudam os pacientes, a saber, quando devem ingerir os medicamentos. Por outro lado, sempre que possível, deve-se também orientar os acompanhantes ou responsáveis, além dos próprios pacientes, que, geralmente, além de humildes, encontram-se desatentos como consequência da febre, das dores e do mal-estar causados pela doença (BRASIL, 2005a, p.525).

4.10 MEDIDAS PREVENTIVAS

Cravo e Rosário (2002, p. 2) acerca das medidas preventivas asseveram que é preciso estar atento, pois:

Enquanto se espera por uma vacina, o controle da malária tem se baseado em métodos convencionais, tais como as medidas direcionadas contra o vetor anofelino e o recurso a diversos medicamentos antimaláricos tanto para cura como para profilaxia.

O Departamento de atenção básica trazendo entendimento da melhor maneira para a erradicação dos vetores relatam que:

A utilização de grupos piretróides em nebulização e em borrifações intradomiciliares, são adotados pelo Programa de Controle da Malária. Assim como as atividades de saneamento adotadas para a eliminação de criadouros de mosquitos anofelinos (drenagem e retificação). (BRASIL, 2008, p. 115)

Devido aos horários dos hábitos alimentares do mosquito durante a noite e ao amanhecer é recomendável evitar aproximações de áreas de risco nestes horários. O uso de repelentes em áreas expostas do corpo é uma medida importante que deve ser tomada, bem como o uso de mosquiteiros e telas de proteção nas portas e janelas (BRAGA; FONTES, 2005).

O Guia prático de tratamento da malária no Brasil (2010) recomenda algumas medidas para a prevenção da malária em viajantes como: avaliação do risco de transmissão nas áreas a ser visitadas, adoção de medidas preventivas contra os mosquitos, assim como procurar conhecer a rede de serviços de diagnóstico e tratamento da doença nos locais visitados (BRASIL, 2010).

O Guia prático de tratamento da malária no Brasil (2009) destaca outra medida preventiva contra malária que é a quimioprofilaxia (QPX), que se baseia em doses subterapêuticas de drogas antimaláricas, que tem por finalidade diminuir formas clínicas graves e mortes por *P. falciparum* (BRASIL, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após as teorias amplamente analisadas e discutidas no decorrer deste estudo ficou evidente que existem três tipos de *Plasmodium* presenciados no território brasileiro, porém o mais agressivo é o *P. falciparum*, tendo em vista que o mesmo tem a capacidade de multiplicar-se de forma mais rápida e, por isso destrói de forma mais abrangente as hemácias, o que provoca um quadro anêmico imediato ao paciente.

Castro e Singer (2007) enfatizaram que um dos maiores fatores da proliferação da malária encontra-se na qualidade das moradias, sobretudo, por aqueles que vivem segregados socialmente, pois essas pessoas têm suas casas construídas sem a devida proteção ao mosquito vetor e os programas de borrifação tornam-se ineficazes. Esses autores apontam ainda a questão do desmatamento que nesses locais aumentam-se os criadouros o que torna o contato do homem com o vetor mais reiterado.

Portanto, o principal transmissor da doença é o mosquito *Anopheles* que ataca as pessoas mais durante a noite e ao amanhecer. Logo, é preciso criar mecanismos e, sobretudo, conscientização das pessoas que residem nas áreas de risco para minimizar os piores efeitos que essa doença pode causar.

Não se pode olvidar que há necessidade da presença do profissional farmacêutico no que diz respeito ao tratamento da malária, uma vez que apenas este profissional possui atribuições para desempenhar funções relacionadas aos medicamentos, proporcionando assim o cumprimento do regime terapêutico com base na dispensação, orientação e acompanhamento do paciente, oferecendo-lhe a atenção farmacêutica e garantindo a adesão do paciente ao tratamento, visando diminuir falhas no tratamento e casos de resistência do *Plasmodium* aos antimaláricos.

Neste raciocínio, é importante que não somente os órgãos responsáveis pela saúde pública criem medidas eficazes ao combate e não proliferação da doença se faz necessário um engajamento universal, no sentido de que os grupos de pesquisa descubram medicamentos eficazes contra o *Plasmodium*, pois as teorias apontaram que o *P. falciparum* já criaram resistência aos medicamentos antimaláricos,

especialmente a cloroquina. A questão da saúde é um problema de todos, assim, somente se houver o envolvimento total encontrar-se-á uma solução para esse problema tão presente na Amazônia Legal.

REFERÊNCIAS

ALECRIM, Maria das Graças Costa et al. Tratamento de crianças com malária pelo *Plasmodium falciparum* com derivados da artemisinina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2003, v.36, n.2, p. 223-226. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-8682200000200001&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 06 março 2011.

ALVES, Alessandra et al. Malária grave importada: relato de caso. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 2007, v. 19, n.2, p. 232-234. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v19n2/a16v19n2.pdf>>. Acesso em: 08 março 2011.

BRAGA, Érika Martins; FONTES, Cor Jesus Fernandes. *Plasmodium*- Malária. In: NEVES, David Pereira. **Parasitologia Humana**. 11. ed. São Paulo. Atheneu, 2005. p. 143-161.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Terapêutica da malária**/Colaboração de Agostinho Cruz Marques [et al]. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde, 2001. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manu_terapeutica_malaria.pdf>. Acesso em: 27 julho 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária PNCM** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pncm.pdf>>. Acesso em: 02 outubro 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Ações de controle da malária: **Manual para profissionais de saúde na atenção básica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. – Versão preliminar – Brasília: Ministério da Saúde, 2005 a. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/05_0001_M.pdf>. Acesso em: 04 junho 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005 b. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf>. Acesso: 05 setembro 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005 c. Disponível em: <http://www.prosaude.org/publicacoes/guia/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf>. Acesso em 02 outubro 2011.

_____. Ministério da Saúde. **Departamento de atenção básica**. Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. rev.- Brasília: Ministério da Saúde, 2008 a.

_____. Ministério da Saúde. **Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2008 b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_prevencao_malaria_viajantes.pdf>. Acesso em: 27 julho 2011.

_____. Ministério da Saúde. **Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_prevencao_malaria_viajantes.pdf>. Acesso em: 27 julho 2011.

_____. Ministério da Saúde. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf>. Acesso em: 08 junho 2011.

CASTRO, Marcia Caldas de; SINGER, Burton Herbert. Meio ambiente e saúde: metodologia para análise espacial da ocorrência de malária em projetos de assentamento. **Revista Brasileira de Estudo da População**. 2007, v. 24, n. 2, p. 247-262. Disponível em: <http://www.abep.nepo.unicamp.br/docs/rev_inf/vol24_n2_2007/vol24_n2_2007_6artigo_p247a262.pdf>. Acesso: 03 agosto 2011.

COSTA, Mônica Regina Farias et al. Diagnóstico molecular da malária em uma unidade de atenção terciária na Amazônia Brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2008, v.41.n.4, p.381.385. Disponível

em:<<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41n4/a11v41n5.pdf>>. Acesso em: 01 setembro 2011.

COSTA, Anielle de Pina et al. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra-Amazônia Brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no estado do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2010, v.43, n.5, p. 571-574. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n5/v43n5a20.pdf>>. Acesso em: 07 março 2011.

CRAVO, Pedro; ROSÁRIO, Virgílio E. do. Aspectos de genética molecular da resistência aos fármacos antimaláricos. **Centro de malária e outras doenças tropicais**. 2002. Disponível em: <<http://deqb.ist.utl.pt/bbio/73/pdf/artigo%20malaria.pdf>>. Acesso em: 08 junho 2011.

CRUZ, L.N. Estudos de fisiologia comparativa de modelos de malária em roedor. 2010. 85 f. (Tese de doutorado em Ciências) – **Instituto de Ciências Biomédicas**, Universidade de São Paulo, 2010.

CUNICO, Wilson et al. Fármacos antimalariais- história e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmácia**. 2008. Disponível em: <http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2008/RBF_R1_2008/pag_49a55_farmacos_antimalariais.pdf>. Acesso em: 07 junho 2011.

DUARTE, Elizabeth Carmen; PANG, Lorrin; FONTES, Cor Jesus Fernandes. Validade interna de ensaios terapêuticos em malária: análise de estudos de avaliação da emergência de resistência *in vivo* do *Plasmodium vivax* a doses padronizadas de primaquina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2003, v. 36, p. 383-386. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n3/16340.pdf>>. Acesso em: 01 março 2011.

DJIMDÉ, Abdoulaye et al. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. **The New England Journal of Medicine**. 2001, v. 344. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200101253440403>>. Acesso em: 05 julho 2011.

FARIA, Lina Rodrigues. Malária em dois tempos. **História Ciências Saúde-Manguinhos**. 2000, v.7 n.1. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010459702000000200013&script=sci_artext> Acesso em: 03 agosto 2011.

FRANÇA, Tanos CC; SANTOS, Marta G. dos; FIGUEROA VILLAR, D. José. Malária: Aspectos Históricos e quimioterapia. **Química Nova**. 2008, v.31, n.5, p. 1271-1278. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v31n5/a60v31n5.pdf>>. Acesso em: 06 março 2011.

FRASSON, Amanda Piccoli et al. Estratégias e desafios no combate à malária. **Revista Liberato**. 2009, v. 10, n. 14, p. 201-208. Disponível em: <<http://www.liberato.com.br/upload/arquivos/0106110920064219.pdf>>. Acesso em: 08 junho 2011.

JEFFARES, Daniel C. et al. Genome variation and evolution of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663918/?tool=pubmed>>. Acesso em 02 setembro 2011.

KATSURAGAWA, Tony Hiroshi et al. Endemias e epidemias na Amazônia: malária e doenças emergentes em áreas ribeirinhas do Rio Madeira. Um caso de escola. **Estudos Avançados**. 2008, v.22, n.64, p. 111-141. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/a08v2264.pdf>>. Acesso em: 03 agosto 2011.

LOIOLA, Carlos Catão Prates; SILVA, C. J. Mangabeira da and TAUIL, Pedro Luiz. Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. **Revista Panamericana de Saúde Pública**. 2002, v.11, n.4, p. 235-244. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v11n4/10469.pdf>>. Acesso em: 02 setembro 2011.

NORONHA, Elza et al. Resistência à mefloquina do tipo RIII em crianças com malária falciparum em Manaus, AM, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2000, v.33, n.2, p. 201-205. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v33n2/v33n2a08.pdf>>. Acesso em: 10 junho 2011.

OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa et al. Conhecimentos, práticas e percepções de profissionais de saúde sobre o tratamento de malária não complicada em municípios de alto risco da Amazônia Legal. **Ciência e Saúde Coletiva**. 2011, v.16, p. 1445-1456. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16s1/a80v16s1.pdf>>. Acesso em 03 setembro 2011.

PEREIRA, Maria da Paz Luna; IGUCHI, Takumi; SANTOS, Elizabeth Glória Oliveira Barbosa dos. Avaliação de discordâncias encontradas nos exames de gota espessa para o diagnóstico da malária realizados por microscopistas dos Estados do Amapá e do Maranhão, Brasil, entre 2001 e 2003. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2006, v.15, n.2, p. 35-45. Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v15n2/v15n2a05.pdf>>. Acesso em: 05 julho 2011.

PIMENTEL, Lúcio Figueira et al. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. 2007, v.43, n.4, p. 503-514. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000400003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 06 março 2011.

PINHEIRO, L. et al. Detecção da mutação dupla 86^{TYR} e 1246^{TYR} no gene *pfmdr1* em clones se uma amostra de *Plasmodium falciparum* da África Ocidental, resistente à cloroquina. **Acta médica Portuguesa**. 2003, v. 16, p. 229-233. Disponível em:<<http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2003-16/4/229a233.pdf>>. Acesso em: 01 março 2011.

PORTAL DO GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Superintendência de Controle de Endemias**. Vetores e doenças- malária. 2009. Disponível em: <<http://www.sucen.sp.gov.br/atuac/malari.html>>. Acesso em: 07 março 2011.

REINERS, Annelita Almeida Oliveira et al. **Adesão e reações de usuários ao tratamento da malária: implicações para a educação em saúde**. *Texto contexto - Enfermagem*. [online]. 2010, v.19, n.3, p. 536-544. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0104-07072010000300016&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso: 03 agosto 2011

ROCHA, Maria de Nazaré Almeida; FERREIRA, Eleonora A. P.; SOUZA, José Maria. Uma proposta de prevenção e controle da malária em pequenas comunidades. **Revista Paranaense de Medicina**. 2005, v. 19. Disponível em: <<http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/artigos/2005/RevParMed%20v19n4p47-51%202005.pdf>>. Acesso em: 03 setembro 2011.

SÁ, Ivone Manzali de. A resistência à cloroquina e a busca de antimalaríais entre as décadas de 1960 e 1980. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**. 2011, v.18, n.2, p. 407-430. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v18n2/08.pdf>>. Acesso em: 05 julho 2011.

SILVA, Luiz Hildebrando Pereira da; OLIVEIRA, Vera Engracia Gama de. O desafio da malária: o caso brasileiro e o que se pode esperar dos progressos da era genômica. **Ciências de saúde coletiva**. 2002, v.7, n.1, p.49-63. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v7n1/a05v07n1.pdf>>. Acesso em: 08 março 2011.

SILVA, Thais Horta Álvares da; OLIVEIRA, Marcelo Tavares. Estudo de modelagem molecular de complexos ferriprotoporfirina-IX e quinolinocarbinolaminas antimaláricas: proposta de um farmacóforo. **Química Nova**. 2005, v.28, n.2, p. 244-

249. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/qn/v28n2/23646.pdf>>. Acesso em: 10 junho 2011.

SILVA, Penildon. Farmacologia/Penildon Silva. 7ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2006.

SILVA, Antônio Rafael da et al. Aspectos da transmissão focal de malária na Ilha de São Luis, Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2006, v.39, n.3, p. 250-254. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v39n3/a04v39n3.pdf>>. Acesso em: 13 agosto 2011.

TAUIL, Pedro Luiz. Avaliação de uma nova estratégia de controle da malária na Amazônia brasileira, 2002. 95 f. (Tese de doutorado em Medicina Tropical de Brasília) Brasília. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/PEDRO%20LUIS_tese.pdf>. Acesso em: 03 agosto 2011.

TAUIL, Pedro Luiz. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2006, v.39, n.3, p. 275-277. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v39n3/a10v39n3.pdf>>. Acesso em: 03 agosto 2011.