A MALÁRIA NO BRASIL

As ações de controle da malária no Brasil têm alcançado resultados positivos, provocando a redução do dano produzido por essa doença. Ao final do ano de 2004, comparando-se com 1999, houve redução do número de casos de malária, diminuição dos municípios de alto risco (Incidência Parasitária Anual – IPA acima de 49,9 casos/1.000 habitantes), de internações e de óbitos por malária.

Devido a sua ampla incidência e aos efeitos debilitantes, a malária é a doença que mais contribui para a decadência do homem da Região Amazônica, além de reduzir os esforços das pessoas para desenvolver seus recursos econômicos, capacidade produtiva e melhorarem suas condições de vida. A incidência da doença na Amazônia continuou elevada em 2004 (IPA 19,9/1.000), prejudicando o nível de saúde da população e o desenvolvimento socioeconômico da região.

O grande fluxo migratório da Região Amazônica para outros estados brasileiros, com potencial malárigeno, tem levado, nos últimos anos, ao surgimento de surtos de malária, como registrado recentemente no Paraná, Mato Grosso do Sul, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Ceará, Minas Gerais e Bahia.

A intensificação das ações a partir do ano de 2000

O apelo político que a malária tem representado, nos últimos anos, para o desenvolvimento da Região Amazônica culminou com o desencadeamento de um processo de intensificação das ações de controle da malária, com o objetivo de reduzir sua incidência, evitar o surgimento de epidemias localizadas, reduzir a sua gravidade e, conseqüentemente, o número de internações e óbitos.

O processo priorizou municípios da Amazônia Legal, estratificados a partir dos seguintes critérios epidemiológicos: apresentar Incidência Parasitária Anual (IPA) maior de 49,9 casos por mil habitantes, compor o conjunto de municípios responsáveis por 80% dos casos de malária no estado, apresentar proporção de malária *falciparum* superior a 20% do total de casos e ser capital de estado com transmissão urbana de malária.

Para a consecução dos objetivos propostos, a estratégia principal baseou-se no diagnóstico precoce e no tratamento imediato dos casos de malária, nas intervenções seletivas para o controle vetorial, na detecção imediata de epidemia e no maior envolvimento do nível municipal na execução das medidas de controle, inclusive a avaliação regular do comportamento da malária no seu território. Dentre as principais destacam-se:

- reduzir o tempo para diagnóstico e tratamento da malária;
- aprimorar e agilizar o sistema de informação da malária;
- fortalecer as estruturas de vigilância epidemiológica e ambiental nos estados e municípios;
- definir e desenvolver estratégias de Informação, Educação e Comunicação;
- capacitar profissionais do SUS nas ações de diagnóstico e tratamento da malária;
- inserir as ações de controle da malária nos Programas de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e de Saúde da Família (PSF);
- monitorar a resistência às drogas e inseticidas;
- articular-se com áreas responsáveis do Ministério do Meio Ambiente, Ministério da Reforma Agrária, Ministério das Minas e Energia, Ministério dos Transportes para avaliação de riscos e adoção de medidas preventivas de controle da malária;
- promover obras de drenagem e manejo ambiental em áreas endêmicas urbanas;
- avaliar de forma continuada o programa descentralizado;
- fornecer insumos estratégicos, medicamentos e inseticidas.

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA MALÁRIA NO BRASIL

Casos de malária notificados na Amazônia Legal

Ao observar o número de casos notificados na Amazônia Legal (Tabela 1.) verifica-se que, embora a redução até 2002 tenha sido muito expressiva, a partir desse ano houve progressivo incremento, refletindo as dificuldades na sustentação das estratégias utilizadas até então para o controle da malária. Esse aumento pode ser atribuído, principalmente às epidemias nas cidades de Porto Velho, Manaus e municípios do entorno e em Cruzeiro do Sul no Acre, iniciadas ainda no ano de 2002.

Vale ressaltar a constante redução no número de casos no Pará a partir de 2000 e, ao contrário, o aumento de casos em Rondônia.

Tabela 1. Número de casos de malária e variação do período, Amazônia Legal, 1999 a 2004.

UF	Número de caso/ano						% Variação 1999/2004
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
Acre	23.730	21.560	7.774	9.236	12.247	31.608	33,2
Amazonas	167.722	96.026	48.385	70.223	140.642	146.296	-12,8
Amapá	28.646	35.278	24.487	16.297	16.630	20.252	-29,3
Maranhão	54.800	78.818	39.507	16.000	11.017	14.092	-74,3
Mato Grosso	10.950	11.767	6.832	7.085	5.025	6.446	-41,1
Pará	249.253	278.204	186.367	149.088	115.605	107.026	-56,9
Rondônia	63.296	34.674	57.679	71.224	93.786	106.634	-68,5
Roraima	36.238	35.874	16.928	8.036	11.819	25.811	-28,8
Tocantins	2.021	1.640	1.244	1.130	1.207	848	-58,2
Amazônia Legal	633.646	593.241	388.303	348.259	407.995	459.013	-27,8

Fonte: SISMAL, SIVEP–Malária. SVS/MS.

No ano de 2004 o grupo etário de 15 a 49 anos concentrou o maior percentual de casos – 59%, seguido dos grupos de até 15 anos – 32% e acima de 49 anos – 9% (Figura 1). A elevada proporção de casos no grupo etário de menores de 15 anos merece o aprofundamento na análise e a realização de estudos específicos para conhecer a estratificação dos casos no tempo e no espaço, bem como os fatores condicionantes da transmissão da malária nesse grupo etário.

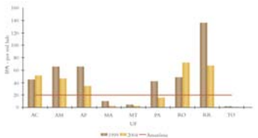
Figura 1. Distribuição dos casos de malária segundo grupo etário, Amazônia Legal, 2004.

Fonte: SISMAL, SIVEP–Malária. SVS/MS.

Incidência Parasitária Anual (IPA) da malária

Ao avaliar-se individualmente cada estado da Região Amazônica nos anos de 1999 e 2004, observa-se uma sensível redução no IPA em sete dos nove estados (Figura 2). As reduções mais significativas foram observadas nos estados do Tocantins, Maranhão, Pará e Roraima. Isso representa uma queda do IPA da região de 31,9 para 19,9 no mesmo período (37,6%). Sabe-se que ainda são necessários esforços conjugados entre a Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Malária (CGPNCM), estados e municípios para melhorar esses indicadores, especialmente porque os estados do Acre e Rondônia não obtiveram os mesmos resultados positivos, apresentando um acréscimo no IPA no período citado.

Figura 2. Comparação de IPA por unidade da federada, Amazônia Legal, 1999 e 2004.



Fonte: SISMAL, SIVEP–Malária. SVS/MS.

Distribuição geográfica do risco de transmissão de malária

Para intensificação das ações de controle, os municípios foram estratificados de acordo com o risco de transmissão em:

- alto risco – IPA maior que 49,9 casos de malária por mil habitantes;
- médio risco – IPA entre 10 a 49,9 casos de malária por mil habitantes; e
- baixo risco – IPA até 9,9 casos de malária por mil habitantes.

Os mapas da Figura 3 demonstram a variação do número de municípios de risco para transmissão de malária, ao comparar os anos de 1999 e 2004. Nesse período, observa-se a redução da área mais escura no ano de 2004, representando uma diminuição do número de municípios de alto risco de 160 para 81 (49%) e de médio risco de 129 para 112 (13%). Conseqüentemente houve um incremento de 164 para 169 (6%) no número de municípios sem notificação de casos, e de 339 para 406 (19%) de municípios de baixo risco de transmissão.

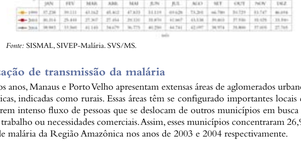
Figura 3. Mapas do risco de transmissão da malária, Amazônia Legal, 1999 e 2004.

Fonte: SISMAL, SIVEP–Malária. SVS/MS.

Sazonalidade de transmissão da malária

A Figura 4 demonstra oscilação do número de casos de malária durante os anos de 1999, 2003 e 2004 na Região Amazônica. Observa-se sazonalidade da endemia no período de junho a setembro, entretanto, após a intensificação das ações, houve achatamento do pico nos anos de 2003 e 2004.

Figura 4. Variação mensal de casos de malária, Amazônia Legal, 1999, 2003 e 2004



Fonte: SISMAL, SIVEP–Malária. SVS/MS.

Urbanização da transmissão da malária

Nos últimos anos, Manaus e Porto Velho apresentam extensas áreas de aglomerados urbanos em regiões periféricas, indicadas como rurais. Essas áreas têm se configurado importantes locais de infecção por receberem intenso fluxo de pessoas que se deslocam de outros municípios em busca de oportunidades de trabalho ou necessidades comerciais. Assim, esses municípios concentraram 26,9% e 22,9% dos casos de malária da Região Amazônica nos anos de 2003 e 2004 respectivamente.

Transmissão da malária em Região Não-Amazônica

Nos últimos anos, tem sido observada a ocorrência de surtos de transmissão de malária em diversos estados não-Amazônicos. A Tabela 2 descreve surtos ocorridos em vários estados, onde se destaca o Ceará, que apresentou, em 2002, 402 casos autóctones de malária por *P. vivax*. No ano de 2004, os surtos mais importantes ocorreram nos estados do Piauí e Espírito Santo, com o registro de 89 e 81 casos respectivamente.

Esse quadro é preocupante uma vez que toda a Região Não-Amazônica é receptiva para transmissão de malária e os serviços de vigilância em saúde de alguns municípios são carentes de estrutura adequada para o enfrentamento do problema.

Tabela 2. Surtos de malária ocorridos na Região Não-Amazônica, 1999 a 2004.

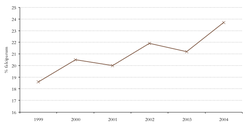
Estados	1999	2000	2001	2002	2003	2004*
Piauí	3	29	13	9	38	89
Ceará	0	2	0	402	4	29
Bahia	0	1	72	14	71	3
Paraná	47	16	27	106	5	42
Mato Grosso do Sul	0	0	133	38	0	12
Minas Gerais	0	0	2	1	31	13
Espírito Santo	13	5	14	0	0	81
Goiás	2	24	0	5	0	13
Rio de Janeiro	1	0	0	1	19	8
São Paulo	0	3	0	4	20	11
Pernambuco	0	0	0	0	0	19
Total	**66**	**80**	**261**	**580**	**188**	**320**

* dados sujeitos à revisão
Fonte: SISMAL e SINAM/SVS/MS.

A gravidade da malária na Região Amazônica

Na Amazônia, a maior parte dos casos de malária é devida ao *P. vivax*. No entanto, apesar de haver uma redução geral de casos na região, é preocupante o incremento do percentual de casos de malária por *P. falciparum*, o que favorece a ocorrência da doença nas suas formas graves e de óbitos. No período de 1999 a 2004, observa-se (Figura 6) o aumento da proporção de malária por *P. falciparum* de 18,6% para 23,7%, correspondendo a um incremento de 27,4% nessa proporção. Os estados que mais contribuíram para esse incremento foram Amazonas (11,5%), Amapá (272,6%), Maranhão (112,3%), Pará (19,2%) e Rondônia (22,5%).

Figura 5. Curva da proporção de casos de malária por *P. falciparum*, Amazônia Legal, 1999 a 2004.

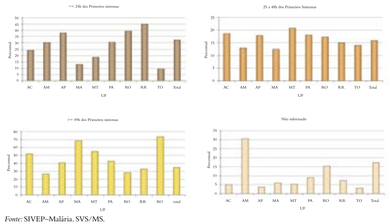


Fonte: SISMAL, SIVEP–Malária. SVS/MS.

O retardo no diagnóstico e tratamento tem sido decisivo na manutenção da transmissão e gravidade da doença. Vários são os fatores responsáveis por esse atraso: insuficiência de estrutura dos serviços locais de saúde, de laboratórios e de recursos humanos capacitados no diagnóstico e tratamento da malária, baixo controle de qualidade do diagnóstico laboratorial, falta de métodos diagnósticos rápidos para áreas de difícil acesso, interrupção no abastecimento de medicamentos, presença de portadores assintomáticos, pouco esclarecimento da população sobre a doença.

Na Figura 6, observa-se o baixo desempenho dos estados do Maranhão, Mato Grosso e Tocantins para o tratamento antes de 24 horas após os primeiros sintomas. Na faixa de 24 a 48 horas, Mato Grosso aumenta a proporção de tratamentos; Maranhão e Tocantins concentram cerca de 70% dos tratamentos a partir de 49 horas. Os demais estados apresentam boa proporção de realização de tratamento até 48 horas. Chama atenção a proporção de casos cujo tempo para o início do tratamento não foi informado pelos estados do Amazonas e de Roraima.

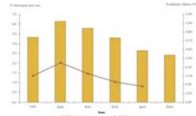
Figura 6. Oportunidade de tratamento de casos de malária por tempo de início de sintomas e por estado, Amazônia Legal, 2003.



Fonte: SIVEP–Malária. SVS/MS.

A despeito do incremento na proporção de casos da doença por *P. falciparum* na Região Amazônica, alcançou-se uma redução no percentual de internações hospitalares por malária de 3,3% em 1999 para 2,4% em 2004, correspondendo à diminuição de 28% nesse indicador. Essa redução no número de internações foi acompanhada por queda de 40% na letalidade da doença no período de 1999 a 2003 (Figura 7).

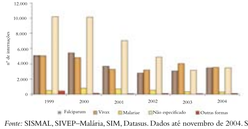
Figura 7. Proporção de internações e taxa de letalidade por malária, Amazônia Legal, 1999 a 2004*.



* dados de óbitos disponíveis até 2003.
Fonte: SISMAL, SIVEP–Malária, SIM, Datasus. SVS/MS.

A Figura 8 mostra a situação das internações por espécie parasitária. Apesar da redução da notificação de formas não especificadas e outras formas, estas ainda representam grande parte dos casos, denotando deficiência no diagnóstico específico da rede hospitalar, bem como na atualização de dados do sistema de informações. Esse fato poderá influenciar no tratamento adequado e aponta para a necessidade de capacitação das equipes de atenção hospitalar.

Figura 8. Internações por espécie parasitária, Brasil, 1999 a 2004



Fonte: SISMAL, SIVEP–Malária, SIM, Datasus. Dados até novembro de 2004. SVS/MS.

PROJETO RAVREDA

Vigilância da resistência aos antimaláricos

A utilização de drogas e esquemas de tratamentos seguros e eficazes são pressupostos básicos para a efetividade e alcance da meta de redução da morbimortalidade por malária, principalmente considerando que a estratégia atual de controle está baseada no diagnóstico precoce e no tratamento adequado e oportuno dos casos.

Nesse sentido, foi criada, em 2001, a Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas (RAVREDA) com o objetivo de monitorar a resistência às drogas antimaláricas em toda Região Amazônica, utilizando protocolos padronizados para avaliação da suscetibilidade dos parasitos aos medicamentos. Fazem parte da rede amazônica Bolívia, Brasil, Equador, Colômbia, Guiana, Peru, Suriname e Venezuela. O projeto é coordenado regionalmente pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e apoiado com recursos da USAID. No Brasil, pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. A RAVREDA possui como objetivos principais:

- estimar a magnitude e distribuição da farmacorresistência dos parasitos da malária aos medicamentos preconizados pelo Programa Nacional de Controle da Malária;
- possibilitar a avaliação de novas medidas terapêuticas e de diagnóstico propostas para o controle da malária;
- subsidiar a tomada de decisão referente à política nacional de tratamento da malária.

No Brasil, a RAVREDA instalou e mantém localidades sentinelas em sete dos nove estados da Amazônia Legal (Figura 9), onde o tratamento de pacientes é monitorado para avaliação da eficácia dos medicamentos antimaláricos. Nessa fase do projeto, estão sendo realizados estudos de resposta terapêutica dos esquemas de primeira linha preconizados pelo Ministério da Saúde tanto para malária *vivax* quanto para malária *falciparum*. Outros estudos em desenvolvimento são:

- adesão dos pacientes ao tratamento para malária *falciparum* e *vivax*;
- controle da qualidade dos medicamentos;
- sensibilidade e estabilidade de testes de diagnóstico rápido;
- estudos *in vitro* de avaliação da suscetibilidade aos antimaláricos.

Para 2005, estudos entomológicos também farão parte do projeto. A RAVREDA conta ainda com Laboratório Nacional de Referência, no Instituto Evandro Chagas, sob responsável da Prof. Dra. Marinete Marins Povoa.

Figura 9. Municípios de estudo do projeto RAVREDA no Brasil.

Estudos de resposta terapêutica dos parasitos da malária às drogas preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil

O foco dos estudos no projeto RAVREDA é subsidiar o programa de controle da malária. Assim, a proposta de trabalho inicial foi estudar os esquemas de tratamento constantes no Manual de Terapêutica da Malária, ou seja, cloroquina, quinina + doxiciclina e mefloquina. Os estudos são supervisionados, todos os centros participantes utilizam os mesmos lotes de medicamentos e seguem protocolo padronizado e aprovado em comitê de ética.

A situação atual do estudo é apresentada na Tabela 3, por esquema terapêutico e localidade.

A malária continua sendo um grave problema de Saúde Pública na Região Amazônica, devido à alta incidência e aos efeitos debilitantes para as pessoas acometidas por essa doença, com um importante potencial de influenciar o próprio desenvolvimento daquela região.

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde, em parceria com estados e municípios, tem intensificado as ações de controle da malária na Amazônia, alcançando resultados positivos. Apesar desses avanços, a elevada incidência da malária e a persistência de fatores ambientais e socioeconômicos predisponentes exigem o permanente aperfeiçoamento do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM).

Com esse objetivo, a Secretária de Vigilância em Saúde (SVS/MS) implantou, no ano de 2003, o Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária) na Região Amazônica, visando melhorar o fluxo, a qualidade e a oportunidade de informações entre os municípios, estados e o nível nacional. Este sistema foi concebido com moderna tecnologia de informação, permitindo a entrada e análise de dados por meio da *internet*, o que possibilita agilidade na análise das informações epidemiológicas para a adoção de medidas de controle adequadas e oportunas.

Na perspectiva de contribuir para a efetividade das ações de controle, a Secretaria de Vigilância em Saúde, em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde, vem desenvolvendo o Projeto da Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas (RAVREDA), para subsidiar a política de medicamentos do Ministério da Saúde, cujos resultados parciais são apresentados nesta publicação.

A publicação "Situação Epidemiológica da Malária no Brasil 2005" é mais um instrumento para divulgar, sistematicamente, dados epidemiológicos da malária para todas as esferas do Sistema Único de Saúde, disponibilizando informações que possibilitem o planejamento de ações no nível local, com intervenções mais rápidas e eficazes, bem como o monitoramento e o controle social.

Jarbas Barbosa da Silva Júnior
Secretário de Vigilância em Saúde

© 2005 Ministério da Saúde
É permitida a reprodução parcial desta obra, desde que citada a fonte.
Tiragem: 5.000 exemplares
Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Elaboração, edição e distribuição
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Diretoria Técnica de Gestão

Endereço
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede
CEP: 70058-900, Brasília-DF
Email: svs@saude.gov.br
Endereço eletrônico: www.saude.gov.br/svs

Organização Pan-Americana da Saúde
Escritório Sanitário Pan-Americano
Organização Mundial da Saúde

Secretaria de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde

BRASIL UM PAÍS DE TODOS GOVERNO FEDERAL

Tabela 3. Percentual de pacientes incluídos nos estudos de resposta terapêutica por esquema de tratamento e localidade, projeto RAVREDA, março de 2005.

Pesquisador responsável	UF	Localidade Sentinela	Medicamento avaliado	Pacientes incluídos (%)
Prof Dr. Cor Jesus Fernandes Fontes	MT	Cuiabá	Cloroquina	47,0%
Prof. Dra. Maria das Graças Costa Alecrim	AM	Cacaio	Cloroquina	30,0%
			Mefloquina	16,0%
		Manaus	Cloroquina	100,0%
			Mefloquina	76,0%
		Coari	Cloroquina	92,0%
Prof. Dr. José Maria de Souza	PA	Belém	Cloroquina	75,0%
			Quinina + doxiciclina	4,0%
		Tucuruí	Cloroquina	2,0%
			Quinina + doxiciclina	2,0%
Prof. Dr. Antonio Rafael da Silva	MA	São Luís	Cloroquina	10,0%
			Mefloquina	15,0%
Prof. Dr. Mauro Shugiro Tada	RO	Porto Velho	Cloroquina	60,0%
			Mefloquina	39,0%
Prof. Dr. Álvaro Augusto D' Almeida Couto	AP	Macapá	Cloroquina	100,0%
			Quinina + doxiciclina	40,0%
			Mefloquina	31,0%

1. Estudos de resposta terapêutica da cloroquina no tratamento da malária *vivax*.

Para o estudo descritivo da resposta terapêutica da cloroquina, foi estabelecido protocolo, seguindo padrão da OMS, no qual os pacientes são tratados com cloroquina (150 mg) durante três dias (4:3:3) e no 28.° dia, após o diagnóstico inicial, primaquina (15 mg) por sete dias (2). A amostra estimada, considerando a proporção esperada de falhas e perdas de seguimento, foi de 100 pacientes para cada localidade sentinela. Lâminas para verificação de cura são colhidas nos dias 1, 2, 3, 7, 14, 21 e 28.

Os resultados preliminares de 573 pacientes incluídos e acompanhados nas diferentes localidades são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição dos pacientes incluídos no estudo terapêutico da cloroquina, segundo desfecho.

Desfecho do Caso	Número de pacientes													
	Amapá		Amazonas		Maranhão		Mato Grosso		Pará		Rondônia		Total	
	N.°	%	N.°	%	N.°	%	N.°	%	N.°	%	N.°	%	N.°	%
Resposta clínica e parasitológica adequada	104	81,9	146	87,4	32	88,9	30	78,9	53	91,4	49	96,1	414	86,8
Fracasso terapêutico	23	18,1	21	12,6	4	11,1	8	21,1	5	8,6	2	3,9	63	13,2
Total de pacientes que completaram o seguimento	**127**	**100,0**	**167**	**100,0**	**36**	**100,0**	**38**	**100,0**	**58**	**100,0**	**51**	**100,0**	**477**	**100,0**
Perda de seguimento / desistência	7	4,9	54	24,4	1	2,6	3	7,3	6	9,2	12	18,2	83	14,5
Presença de outra espécie	8	5,6	0	0,0	0	2,6	0	0,0	1	1,5	3	4,5	13	2,3
Total de pacientes que iniciaram no estudo	**142**		**221**		**38**		**41**		**65**		**66**		**573**	

Em virtude da variação da resposta terapêutica verificada nos diferentes municípios estudados no Amazonas, os resultados foram separados e são apresentados na Tabela 5.Verifica-se diferença relevante entre o percentual de fracasso terapêutico nos pacientes de Manaus (19,1%), de Coari (4,3%) e de Careiro (12,5).

Tabela 5. Distribuição dos pacientes incluídos no estudo terapêutico da cloroquina, no estado do Amazonas, segundo desfecho.

Desfecho do Caso	Número de pacientes							
	Manaus		Coari		Careiro		Total	
	N.°	%	N.°	%	N.°	%	N.°	%
Resposta clínica e parasitológica adequada	72	80,9	62	95,7	7	87,5	146	87,4
Fracasso terapêutico	17	19,1	3	4,3	1	12,5	21	12,6
Total de pacientes que completaram o seguimento	**89**	**100,0**	**70**	**100,0**	**8**	**100,0**	**167**	**100,0**
Perda de seguimento / desistência	48	38,0	3	4,1	3	27,3	54	24,4
Presença de outra espécie	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total de pacientes que iniciaram no estudo	**137**		**73**		**11**		**221**	

Do total de pacientes incluídos no estudo, somando todas as localidades sentinela até o momento, 86,8% apresentaram resposta clínica e parasitológica adequada e 13,2% apresentaram fracasso terapêutico. Dentre os 63 pacientes que apresentaram fracasso terapêutico, um (1,6%) não negativou a parasitemia, sendo paciente com local provável de infecção Departamento da Guiana Francesa. Os demais tiveram suas lâminas positivas para *Plasmodium vivax* nos dias 14 (3,2%), 21 (14,3%), 25 (3,2%), 27 (1,6%) e 28 (76,2%) após o tratamento. Os retornos nos dias 25 e 27 referem-se à busca espontânea de diagnóstico em virtude da presença de sintomas.

Várias hipóteses podem ser levantadas a partir dos resultados obtidos até agora:

a) a não associação com primaquina promove diminuição da ação esquizonticida sangüínea?
b) trata-se de recaídas precoces?
c) presença de cepas resistentes à cloroquina?
d) ocorrência de reinfecção?

A hipótese de reinfecção é pertinente para vários pacientes que permanecem nas áreas endêmicas, mas não justifica o percentual de falha encontrado no Mato Grosso (21,1%), considerando que os pacientes são acompanhados fora da área endêmica. Todavia, para melhor responder ao problema, há necessidade de continuidade dos estudos, incluindo dosagem sérica da cloroquina, ensaio clínico randomizado para comparar a eficácia da cloroquina em relação ao esquema cloroquina + primaquina, controle de qualidade da cloroquina e ensaios *in vitro*. Parte desses estudos estão planejados para terem início em 2005.

2. Estudos de resposta terapêutica da mefloquina no tratamento da malária *falciparum*

De acordo com o protocolo estabelecido para os estudos de eficácia da mefloquina, 100 pacientes deverão ser incluídos em cada localidade sentinela. Os pacientes recebem mefloquina administrada em dose única (20 mg/kg de peso, até o máximo de 1.000 mg). Lâminas são colhidas nos dias 1, 2, 3, 7, 14, 21 e 28.

Os resultados preliminares de 158 dos pacientes incluídos e acompanhados nas diferentes localidades são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Distribuição dos pacientes incluídos no estudo terapêutico da mefloquina, segundo desfecho.

Desfecho do Caso	Número de pacientes											
	Amapá		Amazonas		Maranhão		Rondônia		Total			
	N.°	%	N.°	%	N.°	%	N.°	%	N.°	%	N.°	%
Resposta clínica e parasitológica adequada	22	91,7	48	98,0	8	88,9	14	97,1	112	93,7		
Fracasso terapêutico	2	8,3	1	2,0	1	11,1	1	2,9	5	4,3		
Total de pacientes que completaram o seguimento	**24**	**100,0**	**49**	**100,0**	**9**	**100,0**	**35**	**100,0**	**117**	**100,0**		
Perda de seguimento / desistência	4	12,9	24	32,9	6	40,0	4	10,3	38	44,7		
Presença de outra espécie	3	9,7	0	0	0	0,0	0	0,0	3	3,5		
Total de pacientes que ingressaram no estudo	**31**		**73**		**15**		**39**		**158**			

Do total de pacientes incluídos no estudo até o momento, 95,7% apresentaram resposta clínica e parasitológica adequada e 4,3% apresentaram fracasso terapêutico. Todas as falhas terapêuticas foram classificadas como tardias (D14, D21 e D28). Exclusões de pacientes por perda de seguimento ou desistência e presença de outra espécie totalizaram 48,2% dos pacientes que ingressaram no estudo.

Estudos realizados na Tailândia demonstraram resistência à mefloquina quando utilizada isolada e em larga escala. Embora a mefloquina não seja medicamento de primeira escolha no Brasil, seu uso tem sido extensivo em alguns estados. Estudos da qualidade da mefloquina e da suscetibilidade *in vitro* dos parasitos estão sendo conduzidos para esclarecer as dúvidas quanto aos achados desses estudos.

3. Estudos de resposta terapêutica da associação de sulfato de quinina e doxiciclina para o tratamento da malária *falciparum*

De acordo com o protocolo estabelecido para os estudos de eficácia da associação de sulfato de quinina e doxiciclina, 150 pacientes deverão ser incluídos em cada localidade sentinela. O tratamento consiste na administração oral de sulfato de quinina (30 mg/kg de peso corporal por dia), dividido em duas tomadas diárias (12/12 h) durante três dias. A doxiciclina (3,33 mg/kg por dia) é administrada em duas tomadas por via oral (12/12 h) durante cinco dias; no 6.° dia, são administrados três comprimidos de primaquina em dose única (15 mg). Lâminas são colhidas nos dias 1, 2, 3, 7, 14, 21 e 28.

Os resultados preliminares de 81 pacientes incluídos e acompanhados nas diferentes localidades são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Distribuição dos pacientes incluídos no estudo terapêutico da associação de sulfato de quinina e doxiciclina para o tratamento da malária *falciparum*, segundo desfecho.

Desfecho do Caso	Número de pacientes				
	Amapá		Pará		Total
	N.°	%	N.°	%	N.°	%
Resposta clínica e parasitológica adequada	48	85,7	6	85,7	54	85,7
Fracasso terapêutico	8	14,3	1	14,3	9	14,3
Total de pacientes que completaram o seguimento	**56**	**100,0**	**7**	**100,0**	**63**	**100,0**
Perda de seguimento / desistência	8	11,1	1	11,1	9	11,1
Presença de outra espécie	8	11,1	1	11,1	9	11,1
Total de pacientes que iniciaram no estudo	**72**		**9**		**81**	

Do total de pacientes que completaram o seguimento do estudo, 85,7% apresentaram resposta clínica e parasitológica adequada e 14,3% apresentaram fracasso terapêutico. Todas as falhas terapêuticas foram classificadas como tardias (D21 e D28). Exclusões de pacientes por perda de seguimento ou desistência e presença de outra espécie totalizaram 22,2% dos pacientes que ingressaram no estudo.

Os resultados encontrados até agora podem ser atribuídos à qualidade do medicamento utilizado ou à resistência dos parasitos ao esquema de tratamento. Tais achados carecem ainda de estudos que completem a informação, como os de dosagem sérica e da qualidade do medicamento, todavia, são preocupantes, principalmente se levarmos em consideração os problemas relacionados à adesão, por parte dos pacientes, a esse esquema de tratamento.

Estudos in vitro da suscetibilidade do *P. falciparum* às drogas antimaláricas

O estudo *in vitro* da suscetibilidade do *P.falciparum* às drogas antimaláricas está em fase de padronização, enfocando a utilização de novas tecnologias e procedimentos de laboratório. Os objetivos dessa primeira fase consistem em:

1. avaliar os métodos microteste (placa pré-doseada padronizada da OMS, placa com diluição de sais da droga preparada no laboratório e ELISA-HRP2);
2. avaliar a utilização de isolados frescos e cultivados.

1. Suscetibilidade *in vitro* à quinina

Foram testadas nove amostras, para comparação dos resultados de suscetibilidade, utilizando microteste em placa pré-doseada padronizada da OMS, placas com diluição de sais da droga preparadas em laboratório e ELISA-HRP2, conforme Tabela 8 a seguir.

Tabela 8. Suscetibilidade *in vitro* de isolados do *Plasmodium falciparum* à quinina, de acordo com diferentes técnicas.

Amostra	Procedência	Resultado		
		Placa OMS	Placa preparada	ELISA-HRP2
1	Novo Repartimento PA	suscetível	suscetível	-
2	Novo Repartimento PA	resistente	resistente	resistente
3	Novo Repartimento PA	resistente	resistente	resistente
4	Novo Repartimento PA	resistente	resistente	resistente
5	Novo Repartimento PA	suscetível	suscetível	resistente
6	Novo Repartimento PA	suscetível	suscetível	resistente
7	Parauapebas PA	suscetível	suscetível	suscetível
8	Parauapebas PA	suscetível	suscetível	-
9	Parauapebas PA	resistente	resistente	resistente

Dois testes utilizando a técnica de ELISA-HRP2 não puderam ser realizados. Quanto aos demais, foi encontrado concordância em seis amostras e, em três, houve discordância. Cabe lembrar que o teste ELISA-HRP2 ainda está em fase de padronização para as drogas antimaláricas.

Amostras adicionais, utilizando placas da OMS, com parasitos isolados de pacientes de Manaus foram testadas em sangue a fresco e em cultivos, após sincronização e estabilização em cultura. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Avaliação da sensibilidade *in vitro* do *Plasmodium falciparum* à quinina em isolados de sangue fresco e cultivados.

Tipo de isolado	Número de amostras	EC_{50} [a]	IC_{95} [b]	Resistência *in vitro* (%)
Fresco	21	107	60 - 192	21/6 (28,6%)
Cultivo	10	169	86 -293	10/2 (20)0%)

[a]nmol/l BMM
EC_{50}= Concentração de efetividade da droga - 50%
[b]Intervalo de confiança 95%

2. Suscetibilidade *in vitro* de isolados de *P. falciparum* à mefloquina

Os microtestes para mefloquina, utilizando diluição da droga, não foram realizados pela dificuldade de aquisição da substância pura e a utilização de comprimidos mostrar-se inadequada. Os resultados para a placa da OMS e ELISA-HRP2 encontram-se detalhados na Tabela 10.

Tabela 10. Suscetibilidade *in vitro* de isolados do *Plasmodium falciparum* à mefloquina, de acordo com diferentes técnicas.

Amostra	Procedência	Resultado	
		Placa OMS	ELISA-HRP2
1	Novo Repartimento PA	suscetível	suscetível
2	Novo Repartimento PA	resistente	resistente
3	Novo Repartimento PA	resistente	resistente
4	Novo Repartimento PA	resistente	resistente
5	Novo Repartimento PA	suscetível	-
6	Novo Repartimento PA	resistente	resistente
7	Parauapebas PA	resistente	resistente
8	Parauapebas PA	resistente	-
9	Parauapebas PA	suscetível	-

Houve total concordância entre as seis amostras testadas pelas duas técnicas, demonstrando o bom desempenho do microteste ELISA-HRP2 para a droga testada.

Amostras com isolados de sangue fresco e cultivados, provenientes de pacientes de Manaus, foram testadas conforme Tabela 11 a seguir.

Tabela 11. Avaliação da sensibilidade *in vitro* do *Plasmodium falciparum* à mefloquina em isolados de sangue fresco e cultivados.

Tipo de isolado	Número de amostras	EC_{50} [a]	IC_{95} [b]	Resistência *in vitro* (%)
Fresco	21	538	282 -1026	21/9 (42,8%)
Cultivo	10	44	22 - 83	10/3 (30)0%)

[a]nmol/l sangue
EC_{50}= Concentração de efetividade da droga 50%
[b]C95 Intervalo de confiança 95%

É importante salientar que os resultados apresentados são parciais, análises mais completas deverão ser realizadas após o encerramento dos estudos para avaliação precisa da situação da farmacorresistência na Amazônia brasileira.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constata-se que a intensificação das ações de controle da malária tem sido efetiva para maioria dos indicadores malariométricos. Entretanto, o aumento na proporção de malária por *P.falciparum*, aponta para aprofundamento da análise de fatores determinantes e condicionantes da doença por esta espécie, pois as condições de diagnóstico e tratamentos foram às mesmas para todas as espécies.

O Projeto RAVREDA deverá ser fortalecido e monitorado, para o cumprimento das metas estabelecidas, de modo a subsidiar a política de medicamentos do Ministério da Saúde.

Do exposto pode-se concluir que embora a malária continue sendo grave problema de saúde pública na Região Amazônica, ela é passível de intervenção efetiva pelos serviços de saúde, como já demonstrado no país neste e em outros contextos. A intensificação das ações de controle da malária tem contribuído para modificar a dinâmica da transmissão da doença na Região, alcançando resultados promissores na maioria dos municípios. Este novo perfil da transmissão da malária torna mais factível a abordagem do problema pelos serviços de saúde.

Chama-se ainda atenção para o papel fundamental que pode ser desempenhado pela análise sistemática dos dados produzidos pelos sistemas de informação dos serviços de saúde, permitindo identificar mudanças na dinâmica da transmissão da doença e readequação, em tempo hábil, das estratégias de enfrentamento.

Ministério da Saúde

Vigilância em Saúde

2005

Situação Epidemiológica da Malária no Brasil