

Panorama global acerca da eficácia de medicamentos antimaláricos para o tratamento de *p. falciparum* e *p. vivax* no período de 2010 a 2018

Há um amplo consenso de que proteger a eficácia dos medicamentos antimaláricos é uma prioridade de saúde global. O trabalho foi desenvolvido por meio do levantamento de um total de 925 estudos de eficácia terapêutica conduzidos e documentados pela OMS acerca da eficácia de antimaláricos aplicados às espécies de plasmódio supracitados entre o período de 2010 a 2018. O número de estudos sobre a eficácia terapêutica para antimaláricos aplicados para *P. falciparum* resultam em artemeter-lumefantrina que inclui 317 estudos realizados em 50 países. Artesunato-amodiaquina incluiu 122 estudos em 26 países. Artesunato-mefloquina incluiu 53 estudos em oito países. Artesunato-pironaridina incluiu 23 estudos realizados em sete países. Dihydroartemisinina/piperquina incluiu 148 estudos conduzidos em 25 países. Os resultados da eficácia terapêutica para antimaláricos aplicados para *P. vivax* resultam em análise que incluiu 103 estudos de Cloroquina (CQ) e 21 estudos de CQ + primaquina (PQ). A análise de medicamentos à base de artemisinina para *P. vivax* incluiu estudos de artemeter-lumefantrina (15), artesunato-amodiaquina (3), artesunato-mefloquina (5), artesunato-pironaridina (5) e dihydroartemisinina/piperquina (13). O monitoramento da eficácia dos medicamentos antimaláricos apoia a detecção precoce de mudanças no funcionamento dos tratamentos recomendados; isso permite uma ação rápida para mitigar qualquer impacto de resistência e prevenir sua propagação.

Palavras-chave: Artemisinina; Farmacovigilância; Malária.

Global overview of the effectiveness of antimalarial drugs for the treatment of *p. falciparum* and *p. vivax* in the period from 2010 to 2018

There is a broad consensus that protecting the effectiveness of antimalarial drugs is a global health priority. The work was carried out by surveying a total of 925 therapeutic efficacy studies conducted and documented by the WHO on the efficacy of antimalarials applied to the aforementioned plasmodium species between 2010 and 2018. The number of studies on therapeutic efficacy for antimalarials applied to *P. falciparum* result in artemeter-lumefantrine which includes 317 studies conducted in 50 countries. Artesunate-amodiaquine included 122 studies in 26 countries. Artesunate-mefloquine included 53 studies in eight countries. Artesunate-pyronaridine included 23 studies conducted in seven countries. Dihydroartemisinin / piperquine included 148 studies conducted in 25 countries. The results of therapeutic efficacy for antimalarials applied to *P. vivax* result in an analysis that included 103 studies of Chloroquine (CQ) and 21 studies of CQ + primaquine (PQ). The analysis of artemisinin-based drugs for *P. vivax* included studies of artemeter-lumefantrine (15), artesunate-amodiaquine (3), artesunate-mefloquine (5), artesunate-pyronaridine (5) and dihydroartemisinin / piperquine (13). Monitoring the effectiveness of antimalarial drugs supports early detection of changes in the functioning of recommended treatments; this allows for quick action to mitigate any impact of resistance and prevent its spread.

Keywords: Artemisinin; Pharmacovigilance; Malaria.

Topic: **Farmacologia**

Received: **04/02/2022**

Approved: **05/03/2022**

Reviewed anonymously in the process of blind peer.

Bruna Vaz da Silva Gonçalves 
Universidade Tuiuti do Paraná, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9650391763326837>
<https://orcid.org/0000-0002-7880-2682>
brunavaz.vet@gmail.com

Isis Regina Barberini 
Universidade Tuiuti do Paraná, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9482075645403205>
<https://orcid.org/0000-0003-1939-7194>
isisreginaB18@gmail.com

Silvana Krychak Furtado 
Universidade Tuiuti do Paraná, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8101364738483981>
<https://orcid.org/0000-0002-7192-349X>
silvana.krychak@utp.br



DOI: 10.6008/CBPC2236-9600.2022.002.0002

Referencing this:

GONÇALVES, B. V. S.; BARBERINI, I. R.; FURTADO, S. K. Panorama global acerca da eficácia de medicamentos antimaláricos para o tratamento de *p. falciparum* e *p. vivax* no período de 2010 a 2018. *Scire Salutis*, v.12, n.2, p.10-18, 2022. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2022.002.0002>

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa potencialmente fatal, parasitária, sistêmica, com manifestações episódicas de caráter agudo e de evolução crônica, causada por protozoário, que na escala zoológica, está classificado no filo *Protozoa*, classe *Sporozoea*, família *Plasmodidae*, gênero *Plasmodium*, ao qual pertencem quatro espécies: *Plasmodium vivax*; *Plasmodium malariae*; *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium ovale*. Sendo *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* as que representam a maior ameaça (VERONESI et al., 2006). A doença é produzida como resultado da interação de fatores de natureza biológica, ambiental, socioeconômica e cultural, e continua sendo, dentre as enfermidades parasitárias, a mais antiga, a mais distribuída e a de maior impacto nas populações do mundo devido à extensa distribuição geográfica de seu agente etiológico e à sua atuação como fator limitante do crescimento demográfico, cultural e econômico, especialmente nos países em desenvolvimento (NEVES et al., 2010). A malária não é uma doença contagiosa, ou seja, uma pessoa doente não é capaz de transmitir a doença diretamente à outra pessoa, é necessária a participação de um vetor, que no caso é a fêmea do mosquito *Anopheles* (mosquito prego), infectada por *Plasmodium*, um tipo de protozoário (GOMES et al., 2011). A gravidade da malária depende da relação entre hospedeiro (vulnerabilidade e estado imunológico) e o *Plasmodium* spp, espécie infectante e densidade parasitária (ALVES et al., 2007). Quanto ao hospedeiro, os que se encontram mais vulneráveis às formas graves da doença são os primo-infectados, as gestantes e as crianças pequenas (MUTIS et al., 2005). O início da infecção se dá pela inoculação dos parasitas (esporozoítos) na pele; após a picada do vetor, esses parasitas invadem os hepatócitos, nos quais se multiplicam e dão origem a milhares de novos parasitas (merozoítos), que rompem os hepatócitos atingindo a circulação sanguínea e invadindo as hemácias, dando início à segunda fase do ciclo, chamada de esquizogonia sanguínea, quando, então, surge os sintomas (BRASIL, 2010). Essa afecção faz parte de um conjunto de doenças febris agudas, cujos diagnósticos diferenciais são a dengue, a febre amarela, a leptospirose, a febre tifoide, entre outras (ALVES et al., 2007). Por possuir sinais e sintomas inespecíficos, o diagnóstico nem sempre é precoce, o que aumenta a letalidade e gravidade da patologia (BRASIL, 2010). Os sintomas comuns da crise aguda são paroxismos: calafrios, febre (maior ou igual a 40°C) e sudorese, de 6 a 12 horas de duração, associados à cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos (BRASIL, 2005).

O tratamento indicado depende de alguns fatores, como a espécie do protozoário infectante; a idade e o peso do paciente; condições associadas, tais como gravidez e outros problemas de saúde; além da gravidade da doença (MOHANTY et al., 2003). O diagnóstico oportuno seguido, imediatamente, de tratamento correto são os meios mais efetivos para interromper a cadeia de transmissão e reduzir a gravidade e a letalidade por malária (WHO, 2017). Os avanços no tratamento, na profilaxia e no controle da malária nos diferentes continentes têm sido bastante expressivos, mas ainda insuficientes para alterar significativamente o atual panorama da doença - de fato, a entidade mórbida permanece como a parasitose de maior impacto no planeta, figurando como a quinta causa de morte por doença infecciosa no mundo (MOHANTY et al., 2003). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 228 milhões de novos casos da doença foram notificados no mundo apenas em 2018, além da ocorrência de mais de 405

mil óbitos por malária (WHO, 2018).

As terapias combinadas à base de artemisinina (ACTs) são recomendadas pela OMS como tratamento de primeira e segunda linha para a malária *P. falciparum* não complicada, bem como para a malária *P. vivax* resistente à cloroquina (CQ) (WHO, 2012). As ACTs têm sido parte integrante do recente sucesso no controle global da malária. Há um amplo consenso de que proteger a eficácia das ACTs para o tratamento da malária é uma prioridade de saúde global (WHO, 2018). A principal vantagem da combinação é que a ACTs reduz rápida e drasticamente a maioria dos parasitas da malária, e a droga parceira elimina o pequeno número de parasitas que restam (WHO, 2015). No entanto, a eficácia futura dos ACTs está ameaçada pelo surgimento de resistência à ACTs e aos medicamentos associados. A resistência à ACTs por si só não leva necessariamente ao fracasso do tratamento. No entanto, a eficácia reduzida do componente ACTs impõe maiores demandas ao medicamento parceiro para limpar uma massa parasitária maior, prejudicando a eficácia futura do medicamento parceiro. Também é possível que a resistência ao medicamento parceiro surja independentemente da resistência à artemisinina. Ao contrário da resistência à ACTs, a presença de resistência ao medicamento do parceiro traz um alto risco de falha do tratamento. A ACTs e o medicamento parceiro têm funções diferentes; portanto, a eficácia de ambos os medicamentos deve ser monitorada de forma independente (WHO, 2019).

A resistência antimalárica e a falha do tratamento podem ser definidas de três formas, por primeiro a resistência antimalárica é definida como a capacidade de uma cepa do parasita sobreviver e / ou se multiplicar, apesar da administração e absorção de um medicamento administrado em doses iguais ou superiores às geralmente recomendadas, mas dentro da tolerância do indivíduo, por segundo a multirresistência é a resistência a mais de dois compostos antimaláricos de diferentes classes químicas (WHO, 2013). Este termo geralmente se refere à resistência do *P. falciparum* à CQ, sulfadoxina-pirimetamina e um terceiro composto antimalárico, e terceiro a falha do tratamento é definida como a incapacidade de eliminar a parasitemia da malária ou prevenir a recrudescência após a administração de um medicamento antimalárico, independentemente de os sintomas clínicos terem sido resolvidos. Muitos fatores podem contribuir para a falha do tratamento, incluindo dosagem incorreta, baixa adesão do paciente, baixa qualidade do medicamento e interações e resistência aos medicamentos. A maioria desses fatores é tratada por estudos de eficácia terapêutica (EsET).

A OMS apoia várias redes que realizam os EsET em diversos continentes para monitorar a resistência aos antimaláricos. Por meio dessas redes, a OMS oferece atualizações sobre a situação global da resistência aos antimaláricos; também aconselha sobre implementação de protocolo, microscopia, análise e validação de dados e relatórios e publicação (WHO, 2015). As informações sobre eficácia terapêutica geradas pelas redes são compartilhadas entre os países, a fim de fornecer o melhor aconselhamento possível aos ministérios da saúde. As reuniões da rede facilitam as discussões sobre mudanças na política nacional de tratamento da malária, se necessário (WHO, 2017). A criação de redes facilita a gestão eficaz dos problemas nas zonas fronteiriças. Relatórios recentes de reuniões da rede fornecem um resumo dos resultados da eficácia dos medicamentos e do monitoramento da resistência nos continentes. Além disso,

os Mapas de Ameaças à Malária disponíveis no site da OMS fornecem uma representação geográfica da eficácia dos medicamentos e dados de resistência. Mapear a extensão geográfica da resistência é essencial para o planejamento de contenção e eliminação (ASHLEY et al., 2014).

A resistência aos medicamentos antimaláricos é uma grande ameaça ao controle da malária e tem implicações importantes para a saúde pública global. Por exemplo, quando a resistência ao CQ surgiu na África na década de 1980, houve aumentos documentados nas internações hospitalares e nas taxas de mortalidade, principalmente devido à malária grave e aumento da transmissão (SNOW et al., 1999). A resistência aos medicamentos antimaláricos teve um impacto significativo no custo do controle global da malária, pois novos medicamentos tiveram que ser desenvolvidos para substituir aqueles que se tornaram ineficazes. Além disso, os pacientes cujo tratamento falha devido à infecção por uma cepa resistente requerem repetidas consultas em unidades de saúde para diagnóstico e tratamento adicionais, resultando em dias de trabalho perdidos, ausência escolar e aumento dos custos de saúde (WHO, 2018). Com a implementação da terapia combinada, melhorias nos sistemas de saúde e sistemas de vigilância para monitorar o tratamento de primeira e segunda linha, e a disponibilidade de diretrizes sobre mudanças nas políticas, as consequências do desenvolvimento de resistência aos medicamentos antimaláricos podem ser menos graves hoje do que aquelas que foram observados com CQ na década de 1980. Diante do acima exposto, o presente trabalho tem por escopo verificar e comparar a eficácia de antimaláricos aplicados para *P. falciparum* e *P. vivax* pelos diversos países afetados pela malária.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório e retrospectivo, de abordagem quantitativa e qualitativa. O trabalho foi desenvolvido por meio de levantamento de um total de 925 estudos conduzidos por x países no período de 2010 a 2018 e entregues a OMS. Esta por sua vez reuniu as informações e tratou de disponibilizar os estudos documentados por meio de relatórios e dados disponíveis em site próprio informando o estado global da farmacovigilância para *P. falciparum* e *P. vivax*. Os dados fornecidos pela OMS contemplam: número de estudos, em quais países e datas eles foram realizados, taxas de sucesso e falhas nos estudos, e confirmação da resistência através de marcadores moleculares, testes in vitro ou níveis de dosagem no sangue.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1: Número de estudos sobre farmacovigilância realizados entre 2010 a 2018 por continente e fármaco utilizados para *Plasmodium falciparum*.

| Continente | Artemeter-lumefantrina | Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina | Artesunato-amodiaquina | Artesunato-mefloquina | Artesunato-pironaridina | diidroartemisinina - piperquina |
|------------|------------------------|---------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Ásia | 103 | 76 | 4 | 44 | 17 | 113 |
| África | 201 | 21 | 118 | 2 | 6 | 33 |
| América | 5 | - | - | 7 | - | - |
| Europa | - | - | - | - | - | - |
| Oceania | 8 | - | - | - | - | 2 |
| Antártida | - | - | - | - | - | - |
| Total | 317 | 97 | 122 | 53 | 23 | 148 |

Tabela 2: Taxas $\geq 10\%$ de falhas ocorridas nos estudos de farmacovigilância para *Plasmodium falciparum* realizados entre o período de 2010 a 2018.

| País | Artemeter-lumefantrina | Artesunato + sulfadoxina-pirimetamina | Artesunato-amodiaquina | Artesunato-mefloquina | Artesunato-pironaridina | Diidroartemisinina-piperquina |
|---------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Angola | 11,7% e 13,6% | - | - | - | - | - |
| Bangladesh | 14,3% | - | - | - | - | - |
| Camboja | - | - | 13,8% e 22,6% | 11,1% | 10,2% e 18% | 62,5% |
| Gâmbia | 11,9% | - | - | - | - | - |
| Índia | - | 12,1%; 17,3% e 21,4% | - | - | - | - |
| Indonésia | - | - | 16,7% | - | - | - |
| República Democrática Popular do Laos | 17,2% | - | - | - | - | 13,3% e 47,4% |
| Malawi | 19,5% | - | - | - | - | - |
| Somália | - | 12,3% e 22,2% | - | - | - | - |
| Sudão | - | 10,8%; 16,4% e 18,1% | - | - | - | - |
| Tailândia | 11,3% | - | - | 12,5–49,1% | - | 92,9% |
| Vietnã | - | - | - | - | 15,8% | 25,9–46,3% |

Tabela 3: Número de estudos sobre farmacovigilância realizados entre 2010 a 2018 por continente e fármaco utilizados para *Plasmodium vivax*.

| Continente | Artemeter-lumefantrina | Artesunato-amodiaquina | Artesunato-mefloquina | Artesunato-pironaridina | Diidroartemisinina-piperquina | Cloroquina | Cloroquina-primaquina |
|------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|------------|-----------------------|
| Ásia | 6 | - | 5 | 5 | 11 | 88 | 13 |
| África | 2 | 2 | - | - | - | 11 | 5 |
| América | - | 1 | - | - | - | 5 | 8 |
| Europa | - | - | - | - | - | - | - |
| Oceania | 7 | - | - | - | 2 | - | - |
| Antártida | - | - | - | - | - | - | - |
| Total | 15 | 3 | 5 | 5 | 13 | 103 | 21 |

Tabela 4: Taxas $\geq 10\%$ de falhas ocorridas nos estudos de farmacovigilância para *Plasmodium vivax* realizados entre o período de 2010 a 2018.

| País | Artemeter-lumefantrina | Cloroquina |
|------------------|------------------------|---------------|
| Bolívia | 13,6 | 10,4% |
| Brasil | - | 18,3% |
| Etiópia | 11,9% | 22% |
| Malásia | - | 61,9% |
| Mianmar | - | 11,9% e 21,7% |
| Papua Nova Guiné | 35% | 21,4 |
| Ilhas Salomão | 31,6% | - |
| Timor-Leste | - | 17,5% |
| Vanuatu | 12,1% | - |
| Vietnã | - | 13,3% |

O banco de dados global da OMS sobre eficácia e resistência a medicamentos antimaláricos contém dados de EsET realizados em *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. knowlesi*, *P. malaria* e *P. ovale*, bem como estudos

de marcadores moleculares de resistência a medicamentos utilizados para *P. falciparum*. Relatórios resumidos são atualizados regularmente e estão disponíveis no site da OMS. As regiões para as quais há evidências de resistência devem considerar a adição de mais sítios sentinela para facilitar a detecção precoce de focos de resistência adicionais.

Plasmodium falciparum

Os dados da farmacovigilância dos medicamentos utilizados para *P. falciparum* após a análise minuciosa dos relatórios disponibilizados pela OMS, elucida 701 estudos conduzidos por 62 países entre 2010 a 2018 (Tabela 1). Os EsET que avaliam os resultados clínicos e parasitológicos são a principal referência a partir da qual os programas nacionais de malária (PNMs) determinam sua política nacional de tratamento da malária. Para garantir que os tratamentos recomendados na política nacional de tratamento são eficazes, a OMS recomenda que os países com malária endêmica realizem monitoramento de rotina da eficácia dos medicamentos antimaláricos em locais sentinela pelo menos uma vez a cada 24 meses, a fim de detectar alterações na eficácia terapêutica (WHO, 2019). Uma mudança na política nacional de tratamento da malária deve ser iniciada se a taxa total de falha do tratamento for $\geq 10\%$, conforme avaliado por meio de EsET. Os PNM devem procurar adotar medicamentos antimaláricos com taxa de cura parasitológica superior a 95% (WHO, 2012). Entre 2010 a 2018 a vigilância dos fármacos para tratamento de *P. falciparum* acusou 12 países cujos estudos atribuíram taxas $\geq 10\%$ de falhas para os 6 fármacos, sendo eles: artemeter-lumefantrina, artesunato + sulfadoxina-pirimetamina, artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina, artesunato-pironaridina e diidroartemisinopiperquina (Tabela 2).

A análise da artemeter-lumefantrina (AL) incluiu 317 estudos realizados em 50 países. A eficácia geral do AL foi de 98,2%. O continente africano obteve mais da metade dos estudos (201) realizados em 30 países, sendo a eficácia geral do AL nesse continente de 98,1%. Taxas de falha de tratamento superiores a 10% ocorreram em quatro dos 201 estudos realizados: Malawi (19,5% em 2010), Angola (11,7% em 2013 e 13,6% em 2015) e Gâmbia (11,9% em 2010). Os resultados desses estudos podem ser considerados discrepantes, porque taxas de falha semelhantes não foram relatadas em estudos posteriores utilizando o mesmo fármaco em nenhum dos três países. Além disso, a resistência à lumefantrina não pôde ser confirmada por estudos de marcadores moleculares, testes in vitro ou níveis de sangue. O continente americano concentrou 5 estudos distribuídos em 3 países: Brasil (1), Colômbia (3) e Suriname (1), a eficácia geral da AL foi de 98,2%. Nenhuma falha de tratamento acima dos 10% foi observada nos cinco estudos realizados. No continente Asiático a eficácia geral da AL em todos os 103 estudos realizados foi de 98%, estudos realizados por 15 países. Seis estudos observaram falhas no tratamento de mais de 10%. Um estudo Tailândia detectou uma taxa de falha de tratamento de 11,3% em 2012. Dois estudos conduzidos em Bangladesh observaram taxas de falha do tratamento de 11,1% em 2013 e 14,3% em 2017, mas ambos os estudos tinham tamanhos de amostra de menos de 10 pacientes. E três estudos tiveram altas taxas de falha de tratamento que foram observadas na República Democrática Popular do Laos, com taxas de falha de tratamento de 10%, 14,3% e 17,2% observadas em 2013, 2014 e 2017, respectivamente. Na Oceania, a

eficácia geral da AL foi de 99,2%. Esse continente conduziu 8 estudos produzidos por 2 países: Ilhas Salomão (3) Papua Nova Guiné (5). Nenhuma falha de tratamento acima dos 10% foi relatada nos oito estudos realizados.

A análise de artesunato + sulfadoxina-pirimetamina (AS + SP) incluiu 97 estudos em oito países: Afeganistão (3), Índia (55), Irã (República Islâmica do) (7), Mali (3), Paquistão (6), Somália (4), Sudão (14) e Iêmen (5). Estudos de AS + SP demonstraram uma eficácia geral de 97,7%. Taxas de falha de tratamento superiores a 10% ocorreram em oito dos 97 estudos, na Índia (12,1%, 17,3% e 21,4% em 2012), Somália (22,2% em 2011 e 12,3% em 2015) e Sudão (10,8% e 18,1 % em 2014 e 16,4% em 2015). A Índia mudou desde então sua política de tratamento para AL na parte nordeste do país, e a Somália e o Sudão mudaram suas políticas de tratamento para AL e diidroartemisinina – piperaquina.

A análise de artesunato-amodiaquina (AS-AQ) incluiu 122 estudos em 26 países. Os estudos do AS-AQ demonstraram uma eficácia geral de 98%. No continente africano, onde foram realizados 118 estudos, a eficácia foi de 98,5%. Entre os 118 estudos, apenas dois estudos, ambos realizados no Camboja em 2016, detectaram altas falhas de tratamento (13,8% e 22,6%). Já o continente asiático entregou 4 estudos onde apenas um destes concentrou uma taxa de falha maior que 10%, Indonésia com 16,7% em 2013.

A análise do artesunato-mefloquina (AS-MQ) incluiu 53 estudos em oito países: Brasil (6), Suriname (1), Camboja (20), República Democrática Popular do Laos (1), Malásia (1), Mianmar (5), Tailândia (17) e Senegal (2). Estudos de AS-MQ demonstraram uma eficácia geral de 94,9%. Altas taxas de falha do tratamento foi de 62,5% em 2014. Em 2016, o Camboja mudou a política de tratamento de primeira linha do DHAPPQ para AS-MQ. Na República Democrática Popular do Laos, dois estudos com taxas de falha de tratamento de 13,3% e 47,4% foram observados em 2016. No Vietnã, as taxas de falha de tratamento ultrapassaram 10% em quatro dos 34 estudos realizados (intervalo: 25,9–46,3% em 2015–2016). A Tailândia obteve 1 estudo com taxa superior a 10% em 2017 (92,9%). As evidências desses dois países geraram discussões sobre uma mudança na política de tratamento atual do Vietnã e Tailândia em áreas onde o DHA-PPQ está falhando. Na Oceania, nenhuma falha de tratamento acima dos 10% foi relatada nos dois estudos realizados. Foi relatado 2 estudos em Papua Nova Guiné.

Plasmodium vivax

Os dados da farmacovigilância dos medicamentos utilizados para *P. vivax* após a análise criteriosa dos relatórios disponibilizados pela OMS, explana 165 estudos conduzidos por 28 países entre 2010 a 2018 (Tabela 3). Nas infecções causadas por *P. vivax* e *P. ovale*, alguns parasitos se desenvolvem rapidamente, enquanto outros ficam em estado de latência no hepatócito, recebendo a denominação de hipnozoítos, que são os responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, geralmente dentro de 6 meses (BRASIL, 2010). O objetivo do tratamento da malária é combater todas as fases do ciclo de evolução do parasita, que pode ser dividido em: interrupção da esquizogonia sanguínea, fase em que surgem as manifestações clínicas da infecção; erradicação das formas latentes do parasito no ciclo tecidual, os hipnozoítos das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando as recidivas; impedimento dos

gametócitos, forma sexuadas dos parasitas responsáveis pela transmissão da doença (BRASIL, 2010). A malária causada por *P. vivax* representa quase 90% dos casos dessa doença, porém a espécie *P. falciparum* é sabidamente responsável pela forma grave e letal da doença (FERNANDES, 2013). Entre 2010 a 2018 a vigilância dos fármacos para tratamento de *P. vivax* acusou 9 países cujos estudos atribuíram taxas $\geq 10\%$ de falhas em dois dos sete fármacos estudados, sendo eles: artemeter-lumefantrina, artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina, artesunato-pironaridina, diidroartemisinopiperquina, cloroquina e cloroquina-primaquina (Tabela 4). A análise incluiu 103 estudos de cloroquina (CQ) e 21 estudos de CQ + primaquina (PQ). Nenhuma diferença foi observada nos resultados do tratamento; portanto, os resultados foram combinados para esta análise. Os 124 estudos foram realizados em 22 países. A eficácia geral do tratamento foi de 97,4%. No continente africano foram realizados 16 estudos em 3 países: Etiópia (10) Mauritânia (2) e Sudão (4), perfazendo uma eficácia geral do tratamento em 94,6%. Um estudo na Etiópia observou uma taxa de falha do tratamento de 22% em 2010. No continente americano, 13 estudos foram conduzidos em 4 países: Bolívia (1), Brasil (7), Colômbia (3) e Peru (2), com uma eficácia geral do tratamento de 97,1%. Estudos realizados na Bolívia e no Brasil observaram taxas de falha de tratamento de 10,4% em 2011 e 18,3% em 2012. No continente asiático foram realizados 101 estudos em 14 países, observando eficácia geral de 98,2%. Taxas de falha superiores a 10% foram localizados em cinco estudos: O Mianmar mostrou uma alta taxa de falha de tratamento de 11,9% em 2010 e 21,7% em 2012. Um estudo em Timor-Leste mostrou uma taxa de falha de tratamento de 17,5% em 2011. Um estudo da Malásia observou uma taxa de falha do tratamento de 61,9% em 2012. E por fim, um estudo no Vietnã fez 13,3% de falha.

A análise incluiu estudos de AL (15), AS-AQ (3), AS-MQ (5), AS-PY (5) e DHA-PPQ (13). Estudos de AL demonstraram uma eficácia geral de 93,4%. Taxas de falha do tratamento superiores a 10% foram observadas em quatro estudos: Etiópia (11,9% em 2012), Papua Nova Guiné (35% em 2011), Ilhas Salomão (31,6% em 2011) e Vanuatu (12,1% em 2013). As altas taxas de falha do tratamento com AL podem ser explicadas pela meia-vida curta da lumefantrina, que falha em cobrir a primeira recidiva. Os estudos de AS-AQ, AS-MQ, AS-PY e DHA-PPQ demonstraram alta eficácia do tratamento (99–100%).

CONCLUSÃO

A resistência do plasmódio aos medicamentos antimaláricos é um dos principais desafios recorrentes na luta contra a malária. O monitoramento da eficácia dos medicamentos antimaláricos apoia a detecção precoce de mudanças no funcionamento dos tratamentos recomendados; isso permite uma ação rápida para mitigar qualquer impacto de resistência e prevenir sua propagação. Como foi demonstrado no presente trabalho o monitoramento permitiu alguns países a troca do fármaco que apresentava resistência comprovada. Os EsET fornecem uma medida dos resultados clínicos e parasitológicos dos pacientes e são a principal fonte de dados em que os PNMs baseiam suas decisões sobre qual tratamento recomendar. Em resumo, a maioria dos estudos mostra que os fármacos atualmente recomendados nas políticas nacionais de tratamento da malária permanecem eficazes, com taxas de eficácia geral superiores a 95%. De particular

preocupação, entretanto, são os estudos que mostram taxas de falha do tratamento de mais de 10%.

REFERÊNCIAS

ALVES, A.; MARTINS, A.; ADOLPHSSON, S.; BOCKORNY, B.; CARLETI, G.; CABRAL, G.; SOUZA, A.; VIANNA, A.. Malária grave importada: relato de caso. **Revista Brasileira De Terapia Intensiva**, v.19, 2007. DOI:

<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200016>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prática de tratamento da malária no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

FERNANDES, S. C.; MONTEIRO, M. R.; RIBEIRO, M. C.. Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saúde**, v.4, n.2, p.33-43, 2013. DOI:

<http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232013000200005>

GOMES, A. P.; VITORINO, R. R.; COSTA, A. P.; MENDOÇA, E. G.; OLIVEIRA, M. G. A.; SIQUEIRA, M. S.. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.23, n.3, p.358-369, 2011. DOI:

<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015>

MOHANTY, S.; MISHRA, S.; PATI, S.; PATNAIK, J.; DAS, B.. Complications and mortality patterns due to *Plasmodium falciparum* malaria in hospitalized adults and children, Rourkela, Orissa, India. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.97, p.69-70, 2003. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(03\)90027-7](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(03)90027-7)

MUTIS, M. C. S.; MARTINEZ, E. F. E.; AIBUQUERQUE, B. C.. Malária. In: COURA JUNIOR. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Koogan, 2005.

NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A.. **Parasitologia humana**. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

SNOW, R. W.; CRAIG, M.; DEICHMANN, U.; MARSH, K.. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. **Bulletin of the World Health Organization**, v.77, n.8, p.624-640, 1999.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R.. **Tratado de infectologia**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

WHO. World Health Organization. **Global database on antimalarial drug efficacy and resistance**. 2020.

WHO. World Health Organization. **Update on artemisinin resistance (September 2011)**. World Health Organization, 2011.

WHO. World Health Organization. **Update on artemisinin resistance (April 2012)**. World Health Organization, 2012.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin resistance (January 2014)**. World Health Organization, 2014.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin resistance (September 2014)**. World Health Organization, 2014.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin and ACT resistance (September 2015)**. World Health Organization, 2015.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin and ACT resistance (April 2016)**. World Health Organization, 2016.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin and ACT resistance (October 2016)**. World Health Organization, 2016.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin and ACT resistance (April 2017)**. World Health Organization, 2017.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin resistance and ACT efficacy (August 2018)**. World Health Organization, 2018.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin resistance and ACT efficacy (December 2018)**. World Health Organization, 2018.

WHO. World Health Organization. **Status report on artemisinin resistance and ACT efficacy (December 2019)**. World Health Organization, 2019.

Os autores detêm os direitos autorais de sua obra publicada. A CBPC – Companhia Brasileira de Produção Científica (CNPJ: 11.221.422/0001-03) detém os direitos materiais dos trabalhos publicados (obras, artigos etc.). Os direitos referem-se à publicação do trabalho em qualquer parte do mundo, incluindo os direitos às renovações, expansões e disseminações da contribuição, bem como outros direitos subsidiários. Todos os trabalhos publicados eletronicamente poderão posteriormente ser publicados em coletâneas impressas ou digitais sob coordenação da Companhia Brasileira de Produção Científica e seus parceiros autorizados. Os (as) autores (as) preservam os direitos autorais, mas não têm permissão para a publicação da contribuição em outro meio, impresso ou digital, em português ou em tradução.

Todas as obras (artigos) publicadas serão tokenizadas, ou seja, terão um NFT equivalente armazenado e comercializado livremente na rede OpenSea (https://opensea.io/HUB_CBPC), onde a CBPC irá operacionalizar a transferência dos direitos materiais das publicações para os próprios autores ou quaisquer interessados em adquiri-los e fazer o uso que lhe for de interesse.



Os direitos comerciais deste artigo podem ser adquiridos pelos autores ou quaisquer interessados através da aquisição, para posterior comercialização ou guarda, do NFT (Non-Fungible Token) equivalente através do seguinte link na OpenSea (Ethereum).

The commercial rights of this article can be acquired by the authors or any interested parties through the acquisition, for later commercialization or storage, of the equivalent NFT (Non-Fungible Token) through the following link on OpenSea (Ethereum).



<https://opensea.io/assets/ethereum/0x495f947276749ce646f68ac8c248420045cb7b5e/44951876800440915849902480545070078646674086961356520679561157644974127316993/>