

## RESISTÊNCIA DO *PLASMODIUM FALCIPARUM* À CLOROQUINA NA REGIÃO DO PARACATÚ, NO ESTADO DE MINAS GERAIS

Jayme NEVES<sup>(1)</sup>, Halley Brandão MOURA<sup>(2)</sup>, Fausto Gonçalves de ARAUJO<sup>(3)</sup>,  
Sebastião Everton V. COLEN<sup>(4)</sup> e José Carlos LOIOLA<sup>(4)</sup>

### R E S U M O

Procedeu-se a um estudo no Hospital Carlos Chagas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, com vista à incidência da malária durante o período compreendido entre 1958 e 1967 e para demonstrar a ocorrência da inversão da fórmula parasitária. A maior incidência de casos de infecção por *P. falciparum*, durante os primeiros meses de 1967, foi correlacionada à epidemia regional de malária ocorrida na Região do Paracatú. Dentre os 22 casos observados entre janeiro e abril de 1967, 13 se comportaram resistentes às doses usuais de cloroquina. Doses semanais de cloroquina e de pirimetamina, tomadas com finalidade profilática, não impediram a eclosão da doença. Seis entre 8 casos cloroquino-resistentes vieram a se beneficiar com a administração de quinino, na dose de 1,5 — 2,0 g ao dia, durante 7 a 10 dias. Três outros casos, dentre 6, deixaram de exibir recrudescências com o emprêgo de doses mais elevadas de cloroquina (3,0 a 4,8 g durante 8-10 dias). A despeito destes esquemas terapêuticos, um paciente veio a apresentar nova recrudescência, sendo o tratamento conduzido com a associação "Fanasulf" (1,0 g) e Daraprin (0,050 g), ao dia, durante 3 dias.

### I N T R O D U Ç Ã O

Não é sem razão que os organismos nacionais e internacionais de erradicação e de controle da malária se postam vivamente preocupados com o problema da resistência do *P. falciparum* às doses usuais das 4-aminoquinoleínas. A importância deste fato não só se reflete de imediato na clínica como ameaça repercutir danosamente nos programas de erradicação da endemia. No plano clínico, em que pese a alta morbidade e a elevada mortalidade da infecção pelo *P. falciparum*, desde 1946 se sabe que 1,5 g de cloroquina, dadas em três dias, são suficientes para promover a cura radical da terça

maligna. Desde então, a experiência clínica vem confirmando esta assertiva e se desconheciam casos de resistência. Os primeiros registros desta ocorrência foram assinalados por MOORE & LANIER<sup>10</sup> e YOUNG & MOORE<sup>16</sup> em americanos infetados na Colômbia. Observou-se nestes casos a instalação de recrudescências após o curso da terapêutica pela cloroquina em doses consideradas curativas. Na mesma época, SILVA & col.<sup>15</sup> focalizaram idêntico fenômeno no Norte do Brasil, consignando 10 casos de cloroquino-resistência em pacientes provindos de áreas diferentes de contágio: Estrada Brasília-Acre

Trabalho da Cadeira das Doenças Infecciosas e Parasitárias (Prof. Oscar Versiani Caldeira) e Departamento de Parasitologia (Prof. Amílcar Viana Martins) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

- (1) Docente-livre na regência da Cadeira das Doenças Infecciosas e Parasitárias
- (2) Chefe do Laboratório do Hospital Carlos Chagas
- (3) Assistente do Departamento de Parasitologia
- (4) Internos residentes do Hospital Carlos Chagas

(Território de Rondônia), Estreito (Estado do Maranhão), Zona de Guamá (Estado do Pará) e Morro do Danta na Estrada Rio-Bahia (Estado da Bahia). A estes 10 casos vieram se somar outros 99 estudados por GALVÃO & col.<sup>6</sup> no Território do Amapá.

Presentemente, o problema da cloroquino-resistência parece se expandir, sendo conhecidos idênticos registros em outros países. YOUNG & col.<sup>17</sup> estudaram a infecção em militares egressos da Tailândia e confirmaram a cloroquino-resistência ao infetarem prisioneiros voluntários com cepas de *P. falciparum* daquela procedência. De Pailin, na Camboja, EYLES & col.<sup>4</sup> também descreveram esta ocorrência. POWELL & col.<sup>12</sup> comprovaram a existência de cepas de *P. falciparum* resistentes no Vietnã ao infetarem caucasianos voluntários. MONTGOMERY & EYLES<sup>11</sup>, SANDOSHAM & col.<sup>13</sup> assinalaram casos na Malásia. Na Venezuela, em região próxima à fronteira da Colômbia, foram consignados os primeiros casos por GARCIA-MARTIN<sup>7</sup>.

A realidade brasileira em relação ao problema da cloroquino-resistência consta de minucioso relatório da Campanha de Erradicação da Malária (FERREIRA & ALMEIDA<sup>5</sup>), onde se vêm retratadas as perspectivas sombrias de uma ampla faixa que cobre, predominantemente, as regiões Centro-Norte do País.

Ao focalizarmos a ocorrência de casos de *P. falciparum* resistentes à cloroquina no Estado de Minas Gerais, mais precisamente na Região do Paracatú, cumprimos o elemento dever de alertar os clínicos para a seriedade do problema e de sensibilizar os organismos responsáveis pela erradicação e controle da endemia.

#### *Inversão da fórmula parasitária no vale do Paracatú*

Desde a instalação da Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital Carlos Chagas, em 1958, raros eram os casos de malária ali internados. Nessa circunstância, várias foram as gerações de estudantes que por ali passaram, bem como pelos demais serviços do Hospital das Clínicas, a auferirem, talvez, conhecimentos teóricos sobre a malária. A endemia parecia erradicada ou controlada em amplas

regiões do Estado onde prevalecia. O levantamento de 10 anos de atividade da Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias bem ilustra esta afirmativa, Fig. 1. De 1958 a 1966 registrou-se uma média de 6 casos por ano, devendo se ressaltar a absoluta predominância de infecções produzidas pelo *P. vivax*. O *P. falciparum* foi identificado uma única vez em 1963. A partir de 1966, entretanto, a infecção pelo *P. falciparum* foi assinalada em 5 dentre os 10 pacientes internados, vindo a alcançar, durante os 4 primeiros meses de 1967, 86,36% dos 22 casos internados.

Em suas linhas gerais, o fato por nós observado em ambiente hospitalar pode ser extrapolado para o Vale do Paracatú e para algumas localidades do Médio-Alto São Francisco, regiões onde se infetara a maioria dos pacientes estudados. Por outro lado, ressalvadas as condições da transmissibilidade permanente de vastas áreas da Região Amazônica, o que ora assistimos em Minas Gerais, em termos de prevalência do *P. falciparum*, pode ser entendido um fenômeno idêntico ao ali ocorrido há poucos anos atrás. Na Amazônia, a inversão da fórmula parasitária verificou-se entre 1960 e 1963, suscitando natural preocupação por parte da C.E.M., que se mobilizou em investigar o fenômeno, bem como em avaliar as consequências de sua provável dispersão. Os resultados desta investigação epidemiológica podem ser consultados no relatório de FERREIRA & ALMEIDA<sup>5</sup>.

Em face de informações chegadas a nosso conhecimento, a eclosão de surtos epidêmicos de infecção por *P. falciparum* vêm ocorrendo em amplas áreas da Região do Paracatú desde 1964. Maior amplitude, entretanto, verificou-se durante os primeiros três meses de 1967. Contemporaneamente, através dos casos internados no Serviço, em sua maioria constituída de pescadores residentes na Capital, nos foi possível prever a magnitude do problema ao longo do Rio Paracatú e de seus afluentes mas, também, do Rio São Francisco até às proximidades de Três Marias. Dois dos pacientes se infetaram, seguramente, em Brasília e um, com toda a probabilidade, no Sul do Estado de Goiás. Através os relatos de cada paciente, a estimativa era de que nas regiões de onde procediam, a malária grassava com alto índice

TABELA I

Relação dos pacientes que apresentaram resistências às doses usuais das 4-aminoquinoleínas e dos recursos terapêuticos utilizados

N.º	Nome	Data de início da doença	Local da infecção	Terapêutica profilática	Tratamento curativo	Pesquisa de trofozoitos de <i>P. falciparum</i>
1	J.K.O.	1/3/1967	Gameleira (Paracatú)	Daraprin (30 mg)	Aralen (1,5 g/3 dias) * 11/3 — Quinacen (1,5 g/dia/8 dias)	11/3 positivo 17/3 negativo 17/5 positivo
2	C.A.A.	1/3/1967	Gameleira (Paracatú)	Daraprin (30 mg)	17/5 — Aralen (3,6 g/8 dias) Plaquinol (1,5 g/3 dias) * Aralen (1,5 g/3 dias) * Aralen (1,5 g/3 dias) * 20/5 — Aralen (3,6 g/8 dias)	30/5 negativo 19/5 positivo 30/5 negativo
3	A.L.V.	5/4/1967	Bezerra, Porto Cavallo — Buriti (Paracatú)	Aralen (150 mg/8 dias)	18/4 — Aralen (1,8 g/4 dias) 10/5 — Quinacen (1,5 g/dia/10 dias)	17/4 positivo 10/5 positivo 12/5 negativo 18/5 negativo
4	F.A.B.	23/3/1967	Bezerra, Porto Cavallo — Buriti (Paracatú)	Aralen (150 mg/8 dias)	Aralen (1,5 g/3 dias) * 25/4 — Aralen (1,8 g/4 dias) 20/5 — Quinacen (1,5 g/dia/10 dias)	20/4 positivo 10/5 negativo 20/5 positivo 22/5 negativo 26/5 negativo 27/5 negativo 12/6 negativo
5	J.P.O.	23/3/1967	Rio do Sono — Porto Cavallo (Paracatú)	—	Plaquinol (1,5 g/3 dias) * 8/4 — Aralen (3,0 g/4 dias) 15/5 — Quinacen (1,5 g/dia/10 dias)	8/4 positivo 15/5 positivo 18/5 negativo 22/5 negativo 29/5 negativo 31/5 negativo
6	J.G.F.	23/3/1967	Rio do Sono — Porto Cavallo (Paracatú)	—	Plaquinol (1,8 g/4 dias) * 8/4 — Aralen (3,0 g/4 dias) 18/5 — Primaquina (15 mg/14 dias)	8/4 positivo 15/5 negativo 18/5 negativo 22/5 negativo 3/6 negativo

7	T.S.G.	29/4/1967	Porto Buriti — Bezerra (Paracatú)	Aralen (150 mg/8 dias)	Plaquinol (1,5 g/3 dias) *	10/5 positivo
8	J.P.C.	23/3/1967	Porto Buriti — Rio do Sono (Paracatú)	—	Aralen (1,5 g/3 dias) * Aralen IM (1,5 g/5 dias) * 8/4 — Quinacen (2,0 g/dia/10 dias)	8/4 positivo 10/5 positivo 18/5 positivo 22/5 positivo
					23/5 — Aralen (4,8 g/10 dias) 4/5 — Primaquina (15 mg/14 dias) 26/6 — "Fanasulf" + Pirimetamina (1,0 + 50 mg/3 dias)	26/5 positivo
9	R.P.R.	10/3/1967	Funil (Vale do Paraopeba)	Aralen (600 mg/4 dias)	3/5 — Primaquina (15 mg/14 dias)	24/5 negativo 31/5 positivo 5/6 positivo
					6/6 — Aralen (3,6 g/8 dias)	19/6 negativo
10	A.M.C.	7/2/1967	São Francisco	Aralen (300 mg/por semana)	Aralen (1,8 g/4 dias) * Plaquinol (1,5 g/3 dias) * Camoprin (10 comps.) * 5/5 — Quinacen (1,5 g/dia/10 dias)	4/5 positivo 20/5 negativo
					20/6 — Primaquina (15 mg/14 dias)	1/6 negativo
11	F.S.	12/2/1967	Rio de Janeiro (São Francisco)	Daraprin (30 mg)	Aralen (1,8 g/4 dias) * Plaquinol (1,8 g/4 dias) * Aralen (3,0 g/5 dias) * 13/4 — Quinacen (2,0 g/dia/10 dias)	12/4 positivo 20/4 negativo 5/5 negativo 15/5 negativo
					16/5 — Primaquina (15 mg/14 dias)	18/5 negativo 22/5 negativo 8/6 positivo
12	M.F.M.	21/3/1967	Bezerra — Porto Buriti (Paracatú)	Aralen (900 mg/1 semana)	8/6 — Aralen (1,8 g/4 dias)	12/6 negativo 15/6 negativo 16/6 negativo
13	J.S.	23/3/1967	Goiás	—	Aralen (3,6 g/8 dias) * 4/5 — Quinacen (2,0 g/dia/10 dias)	3/5 positivo
					30/5 — Primaquina (15 mg/14 dias)	20/5 negativo 24/5 negativo 30/5 negativo

\* Tratamentos efetuados fora do Hospital Carlos Chagas.

NEVES, J.; MOURA, H. B.; ARAUJO, F. G. de; COLEN, S. E. V. & LOIOLA, J. C. — Resistência do *Plasmodium falciparum* a Cloroquina na Região do Paracatú, no Estado de Minas Gerais. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:28-35, 1968.

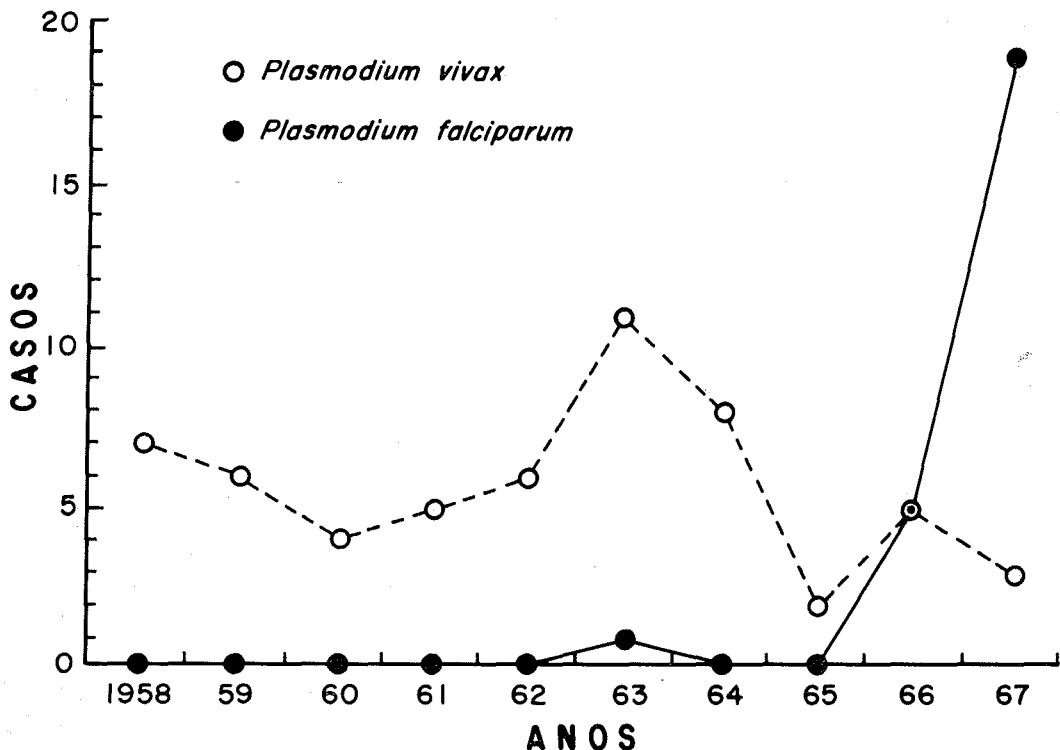


Fig. 1 — Gráfico ilustrando o número de casos de malária no Hospital Carlos Chagas entre 1958 e os 4 primeiros meses de 1967, quando se verificou a inversão da fórmula parasitária pela prevalência de infecções por *P. falciparum*.

de letalidade. Muito dificilmente tais pacientes se encaminhariam ou seriam conduzidos a Belo Horizonte de modo a nos fornecerem, com mais fidelidade, a magnitude do problema na Região do Paracatú. A casuística da Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, com natural reserva ao número dos pacientes, presta-se, entretanto, para conjecturarmos sobre o vulto do problema da terçã maligna nas regiões referidas e deixa patenteada a prevalência da infecção pelo *P. falciparum*. Encontramo-nos, em última análise, diante da inversão da fórmula parasitária, fato que, por si só, assume importância inequívoca em qualquer programa de combate à endemia.

#### Resistência do *P. falciparum* às 4-aminoquinoléínas

Uma vez caracterizada a inversão da fórmula parasitária, vimo-nos surpreendidos com o grau de tolerância ou de resistência

das infecções às doses habituais de cloroquina em percentagem elevada dos casos estudados. De modo geral, já internamos os pacientes vítimas de recrudescências clínicas após haverem utilizado um ou vários esquemas terapêuticos de 4-aminoquinoléínas em doses consideradas curativas para a terçã maligna. Em relativamente poucos casos as doses de cloroquina foram ministradas aquém de 1,5 g ou sem a preocupação pelo ajuste da dose ao peso dos pacientes. As doses de cloroquina, em níveis terapêuticos, oscilaram entre 1,5 e 4,6 g (Tabela I).

Dos 25 pacientes estudados, 13 apresentaram recrudescência clínica ou parasitária ou ambas em seguida a tratamento conduzido com doses consideradas adequadas (acima de 1,5 g de cloroquina). As recrudescências surgiram dentro de 30 dias após o primeiro plano de tratamento em que as doses de cloroquina variaram entre 1,5 e 3,6 g. Nestes casos, o novo tratamento foi efetuado

com doses mais elevadas de cloroquina (3,0 a 4,8 g em 8 — 10 dias) ou com quinino (Quinacen: 1,5 a 2,0 g ao dia durante 8 — 10 dias). Dos 6 pacientes tratados com doses maiores de cloroquina, 3 apresentaram nova recrudescência e foram tratados com quinino; destes, apenas 1 exibiu uma terceira recrudescência, quando se prescreveu a associação de "Fanasulf" (sulfome-toxina: 1,0 g) e Daraprin (pirimetamina: 0,050 g) durante 3 dias consecutivos. Este paciente ainda se encontra em observação. Ao todo, 8 casos de recrudescência foram tratados com Quinacen na dose de 1,5 a 2,0 g ao dia, durante 8 — 10 dias. Dois deste grupo vieram a apresentar nova recrudescência clínica e parasitária. Um outro aspecto ligado à resistência do *P. falciparum* às drogas utilizadas como terapêutica preventiva pode ser divisado na casuística (Tabela I). Nove pacientes fizeram uso de cloroquina e pirimetamina em doses até elevadas, o que não impediu a eclosão mais ou menos rápida da fisionomia clínica palúdica.

As formas sexuadas foram observadas durante período variável, persistindo em alguns por prazo superior a 8 semanas e apesar do curso de 15 mg de primaquina por 14 dias, conforme se observou em um paciente. Em face a maior persistência de gametócitos, 6 dos pacientes aqui relacionados foram tratados com primaquina nas doses usuais.

Dois casos de óbito foram verificados entre os 25 casos de infecção pelo *P. falciparum*. Quando do internamento já exibiam o fastígio da forma cerebral, surgindo o êxito letal entre 2 e 4 dias após o início da constelação clínica.

#### DISCUSSÃO

Escapa ao exercício de nossa atividade a análise das causas de origem da forma epidêmica regional da terçã maligna no Paracatú. Conquanto nossas observações apenas nos possibilitassem, com reservas, uma conjetura sobre a real magnitude do problema, os informes que obtivemos da C.E.M. dão notícia da seriedade do drama ali assinalado, durante os primeiros meses de 1967. Mesmo para os epidemio-

logistas não é fácil precisar a causa ou as causas de uma epidemia regional de malária. Em sua essência, a epidemia do Paracatú poderá ser analisada como resultante de alguns destes fatores: a) introdução de parasitas provindos de outras regiões; b) aumento da suscetibilidade ou diluição da resistência face à migração de indivíduos não imunes; c) aumento da densidade de anofelinos; d) influência das chuvas no aumento da umidade e, conseqüentemente, no aumento da longevidade e da densidade do mosquito; e) condições sócio-econômicas da comunidade e natureza de seu trabalho; f) abandono das medidas preventivas. Ainda que outras causas possam ser cogitadas, dentre as citadas duas podem ser admitidas prováveis do presente surto epidêmico. Ao que tudo indica, devem haver penetrado naquela região cepas de *P. falciparum* resistentes o que significa, em última análise, a dispersão do fenômeno identificado em amplas áreas da Amazônia. Basta atentarmos para o estímulo migratório motivado pela construção de Brasília e das Estradas Belém-Brasília e Acre-Brasília para encarmos este fato como um dos mais prováveis. Admitida a potencialidade epidêmica da região (aumento da suscetibilidade, regime das chuvas, densidade de mosquitos, natureza do trabalho das populações etc.), ainda que nos escape a natureza do mecanismo de precipitação da epidemia, esta poderia ser precocemente jugulada às expensas de medidas preventivas e em escala suficiente para controlar sua virulência. É bem possível que o suprimento de medicamentos para o plano de emergência, conforme previsto por GILL & col.<sup>8</sup> com a finalidade de prevenir epidemias regionais na Índia, viesse a fracassar diante de uma cepa de *P. falciparum* resistente à cloroquina; todavia, o que assistimos na Região do Paracatú foi o simples abandono de quaisquer medidas preventivas (ALMEIDA<sup>1</sup>).

No plano clínico, o problema da resistência do *P. falciparum* as doses habituais da cloroquina não deve ser desconsiderado em sua importância. Ao estudioso da questão, entretanto, este é apenas um dos aspectos do real problema, haja vista que cepas multi-resistentes têm sido identificadas em diversos países. Para muitas destas cepas, inclusive as originárias do Sudeste Asiá-

tico, o quinino tem sido considerado o medicamento mais eficaz. Se atentarmos, entretanto, para alguns dos sérios inconvenientes da quinioterapia, devem ser estimulados outros planos de tratamento e encorajada a síntese de novos produtos antimaláricos.

Após a observação inicial de COGGESHALL & col.<sup>3</sup> sobre a moderada ação da sulfadiazina na malária humana, alguns pesquisadores foram estimulados a ensaiar os sulfamídicos em casos de *P. falciparum* resistente. CHIN & col.<sup>2</sup>, utilizando de voluntários experimentalmente infetados com cepas de *P. falciparum* resistentes, estudaram comparativamente a ação da Sulfadiazina, do Midikel e do Fanzil (Sulfortomidina) isolados e combinados com a Pirimetamina. Os resultados vieram demonstrar que a associação Fanzil — Pirimetamina possui mais efetiva ação sobre o *P. falciparum* multi-resistente. Entre nós, SÃO THIAGO<sup>14</sup> e LOPES<sup>9</sup> têm chegado a conclusões semelhantes.

Ao empregarmos na terapêutica de casos resistentes o quinino (Quinacen) nas doses de 1,5 — 2,0 g ao dia, durante 8 — 10 dias, não observamos para-efeitos de monta, pelo menos que justificassem a interrupção do tratamento. Dos 8 casos tratados, apenas 2 vieram a apresentar nova recrudescência. No caso em que empregamos a associação "Fanasulf" — Pirimetamina, os resultados imediatos foram satisfatórios, todavia, o tempo é ainda exíguo para que possamos adiantar conclusões sobre sua eficácia.

#### SUMMARY

*Resistance of the Plasmodium falciparum to Chloroquine. Study performed in the Region of Paracatú Valley, State of Minas Gerais, Brasil*

The paper reports a malaria study that was undertaken at the "Hospital Carlos Chagas" of the Federal School of Medicine of Minas Gerais from 1958 to 1967 to show a switch over in the parasite formulae. A marked prevalence of *P. falciparum* over *P. vivax* occurred during the first months of 1967. The rise in clinical incidence of *P. falciparum* infections was correlated with

the outbreak of a recent regional epidemic malaria in the Paracatú Valley, State of Minas Gerais. Thirteen cases out of the 22 observed from January to April, 1967 showed poor or no response to the usual therapeutic doses of chloroquine. On the other hand, weekly suppressive doses of chloroquine and pyrimethamine failed to prevent the occurrence of the infection. Six out of 8 of these chloroquine-resistant cases were cured with quinine, given at the rate of 1.5 — 2.0 g daily during 8 to 10 days. Three out of the six other resistant cases appeared to be very sensitive to larger doses of chloroquine (regimens of 3.6 to 4.6 g daily during 8 to 10 days). In one case relapse occurred three times showing lack of response to the above regimens of quinine and chloroquine. The case that reacted adversely to quinine and chloroquine, the combination of "Fanasulf" (Sulphormethoxine) and Pyrimethamine was used with apparent good results.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, D. — (Comunicação pessoal).
2. CHIN, W.; CONTACOS, P. G.; COATNEY, G. R. & KING, H. K. — The evaluation of Sulfonamides, alone or in combination with Pyrimethamine, in the treatment of multi-resistant falciparum malaria. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 15:823-829, 1966.
3. COGGESHALL, L. T.; MAIER, J. & BEST, C. A. — The effectiveness of two new types of chemotherapeutic agents in malaria. *J. Amer. Med. Ass.* 117:1077-1081, 1941.
4. EYLES, D. E.; HOO, C. C.; WARREN, M. & SANDOSHAN, A. A. — *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine in Cambodia. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 6:840-845, 1963.
5. FERREIRA, M. O. & ALMEIDA, D. — Comportamento do *Plasmodium falciparum* na Amazônia Brasileira. Trabalho da Campanha de Erradicação da Malária do Ministério da Saúde, apresentado à *I Assembléia Médica de Língua Portuguesa, realizado de 29 de agosto a 4 de setembro de 1965*, Rio de Janeiro (Separata).
6. GALVAO, A. L. A.; GUSMAO, H. B.; JUAREZ, E.; SHIMIDIT, A.; RICCI, A. & MELLO, J. V. — Malária no Amapá. Observações sobre o comportamento anômalo do *P. falciparum* em face do tratamen-

- to pelas 4-aminoquinoleínas. *Arq. Fac. Hig. Saúde Pub. Univ. São Paulo* 15/16:201-224, 1962.
7. GARCIA-MARTIN, G. — In *Proc. Seventh Inter. Cong. Trop. Med. & Malar.* 5:136-137, 1963.
  8. GILL, C. A. & col. (in RUSSELL, P. F.; WEST, L. S.; MANWELL, R. D. & MacDONALD, G. — *Practical Malariology*. Second Edition. London, Oxford University Press, 1963).
  9. LOPES, A. — (Comunicação pessoal).
  10. MOORE, D. & LANIER, J. E. — Observations on two *P. falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 10:5-9, 1961.
  11. MONTGOMERY, R. & EYLES, D. E. — Chloroquine resistant *falciparum* malaria in Malaya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 57:409-416, 1963.
  12. POWELL, R. D.; BREWER, G. J. & ALVING, A. S. — Studies on a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Vietnam. *Proc. Seventh Inter. Cong. Trop. Med. & Malar.* 5:125-126, 1963.
  13. SANDOSHAM, A. A.; EYLES, D. E. & MONTGOMERY, R. — Drug resistance in *falciparum* malaria in S. E. Asia. *Proc. Seventh Inter. Cong. Trop. Med. & Malar.* 5:125-126, 1963.
  14. SÃO THIAGO, P. T. — Resposta Terapêutica do *P. falciparum* a diferentes esquemas de tratamento (Nota Prévia). *Apresentado ao XVI Congresso Brasileiro de Higiene, 20 a 26 de novembro*, Curitiba, 1966 (Separata).
  15. SILVA, J. R.; LOPES, P. F. A.; FERREIRA, L. F. & NAVEIRA, J. B. — Resistência do *P. falciparum* à ação da cloroquina. *Hospital (Rio)* 60:582-594, 1961.
  16. YOUNG, M. D. & MOORE, D. V. — Chloroquine resistance in *P. falciparum*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 10:317-320, 1961.
  17. YOUNG, M. D.; CONTACOS, P. G.; STITCHER, J. E. & MILLAR, J. W. — Drug resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 12:305-314, 1963.
- 

Recebido para publicação em 24/7/1967.