

TRATAMENTO DA MALÁRIA (*P. FALCIPARUM*) COM CLINDAMICINA

Maria das Graças ALECRIM (1), Heitor DOURADO (1,2), Wilson ALECRIM (1,2), Bernardino C. ALBUQUERQUE (1,2), Eduardo WANSSA (3) e Maria do Carmo WANSSA (3)

R E S U M O

Os Autores descrevem o emprego de clindamicina em dois esquemas, no tratamento da infecção malárica pelo *P. falciparum*. Foram tratados 19 pacientes com dosagem de 20 mg/kg/peso durante três dias e 17 pacientes por sete dias. O esquema de tratamento em sete dias mostrou ser mais eficaz em tratar e curar os pacientes.

I N T R O D U Ç Ã O

O tratamento da malária por *P. falciparum*, vem se tornando difícil, pelo fato deste protocolo desenvolver resistência às drogas habitualmente usadas. Primeiramente, diminuiu sua sensibilidade à quinina^{6,13}, e em 1961 começaram a aparecer os primeiros casos de resistência à cloroquina, noticiados na Colômbia¹² e Brasil¹⁹. Com a introdução dos sulfamídicos associados à pirimetamina ou trimethoprim^{3,9,10,21}, o problema da resistência parecia estar resolvido. No entanto, desde 1972^{2,20} estas associações, tidas como tratamento habitual nas áreas cloroquina-resistentes estão perdendo sua eficácia. Recentemente¹, pudemos verificar que alguma(s) cepa(s) no Amazonas, estavam apresentando resistência a nível de RII à associação sulfadoxina mais pirimetamina.

Na tentativa do encontro de drogas alternativas no tratamento da malária *P. falciparum*, é que decidimos testar a eficácia de clindamicina. Esta droga é um derivado da lincomicina, com boa efetividade sobre bactérias Gram-positivas e germes anaeróbios. A lincomicina teve sua eficácia testada contra plasmódios não humanos por POWERS¹⁵ e POWERS & JACOBS¹⁴. MILLER & col.¹¹, avaliaram a efetividade da clindamicina associada à quinina em

infecções humanas pelo *P. falciparum*. HALL & col.⁹, mostraram que a clindamicina administrada por via oral tinha algum efeito sobre cepa(s) cloroquina-resistentes na Tailândia. Os Autores mostram o comportamento do *P. falciparum*, frente a dois esquemas posológicos com clindamicina, comparando-os à associação sulfadoxina e pirimetamina, em pacientes naturalmente infectados na Amazônia brasileira.

MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes incluídos no presente estudo não usaram droga anti-malárica nos últimos sete dias que antecederam a inclusão no programa.

O diagnóstico da infecção malárica foi realizado pelo método da gota espessa¹⁶, e o resultado indicando a quantidade de parasitos assexuados por mm³ de sangue. O controle da parasitemia realizado diariamente durante os primeiros sete dias, e a seguir no 14.º, 21.º, 28.º e 35º dias. Os pacientes foram internados por sete dias e a seguir acompanhados em regime ambulatorial, fora da área de transmissão da doença. A temperatura axilar medida a cada seis horas em °C. Os principais sintomas e si-

(1) Médicos do Instituto de Medicina Tropical de Manaus

(1,2) Professores de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade do Amazonas

(3) Estagiários do Instituto de Medicina Tropical de Manaus; Brasil

nais foram anotados em ficha própria. Como esquemas posológicos foram usados: 1) Clindamicina na dosagem de 20 mg/kg/peso/dia, divididos em duas aplicações por via endovenosa, com intervalos de 12 horas, durante 3 dias. A droga foi diluída em 120 ml de solução glicosada a 5%, com um tempo de infusão em torno de uma hora (**Esquema I**); 2) Clindamicina na dosagem de 20 mg/kg/peso/dia, durante sete dias. Nos três primeiros dias a droga foi aplicada por via venosa, seguindo o mesmo procedimento anterior. Nos quatro dias seguintes, clindamicina foi administrada por via oral com intervalos de 12 horas (**Esquema II**); 3) Sulfadoxina e pirimetamina, na dosagem de 20 mg/kg/peso de sulfadoxina no primeiro dia, e 10 mg/kg/peso no segundo dia: pirimetamina 1 mg/kg/peso no primeiro dia (**Esquema III**). Este grupo de pacientes destina-se a controle, entre a droga testada e outra tida como eficaz no tratamento da malária por *P. falciparum*.

Como exames laboratoriais auxiliares foram realizados: hematócrito, leucometria total e diferencial, plaquetimetria, bilirrubinemia, transaminases oxalacética e pirúvica, uréia, creatinina e sumário de urina.

Os para-efeitos relacionados à droga, foram tomados através de interrogatório e anotados na ficha de apuração de dados.

RESULTADOS

Com a dosagem de 20 mg/kg/peso/dia, durante três dias por via venosa (**Esquema I**), foram tratados 19 pacientes. Destes, 14 pertenciam ao sexo masculino e cinco ao feminino. Nove eram pardos, seis brancos e quatro pretos. Quanto à naturalidade e procedência, nove eram amazonenses e 13 adquiriram a infecção no Amazonas (Tabela I). A parasitemia inicial variou de 450 a 44.436 trofozoítos por milímetro cúbico de sangue (Tabela II). Cinco pacientes apresentaram infecção mista (*P. falciparum* e *P. vivax*) sendo que em dois destes pacientes, o *P. vivax* apareceu após o início do tratamento. Dos 19 pacientes incluídos no programa (**Esquema I**), dois abandonaram o controle; 11 foram considerados curados e seis apresentaram resistência a nível de RI (Tabela III). A negatização da parasitemia ocorreu com maior frequência no quarto dia, sete pacientes. A cura clínica, tomando por base o desaparecimento da febre, teve maior prevalência no quinto dia — sete pacientes. Apenas em um paciente dos que apresentaram infecção pelo *P. vivax* foi verificado a cura desta infecção. Os pacientes que não curaram a infecção pelo *P. falciparum* com este esquema, foram incluídos no **Esquema II**.

No **Esquema II**, clindamicina 20 mg/kg/peso/dia, durante sete dias, foram tratados 17 pa-

TABELA I
 Distribuição dos pacientes quanto à naturalidade e procedência

Estado ou Território	Naturalidade			Procedência		
	Esquema I	Esquema II	Esquema III	Esquema I	Esquema II	Esquema III
Acre	2	1	2	1	—	—
Amazonas	9	10	7	13	10(*)	9
Ceará	1	1	3	—	—	—
Maranhão	2	1	—	—	—	—
Mato Grosso	1	—	—	—	—	—
Minas Gerais	1	1	—	—	1	2
Pará	1	1	1	3	—	—
Rondônia	—	1	—	1	4	4
Roraima	1	—	—	1	2	1
São Paulo	1	1	1	—	—	—
Espírito Santo	—	—	1	—	—	—
Paraná	—	—	1	—	—	—
Total	19	17	16	19	17	16

(*) Está incluso um paciente que adquiriu malária pós-transfusional

cientes, sendo 14 do sexo masculino e três do feminino. Onze eram pardos, cinco brancos e um preto. Com relação à naturalidade e procedência, dez eram amazonenses e nove adquiriram a infecção malárica no Amazonas (Tabela I).

A parasitemia inicial variou de 536 a 60.720 trofozoítos por milímetro cúbico de sangue (Tabela II). Dois pacientes apresentaram infecção mista desde o início do tratamento. Dos 17 pacientes, três abandonaram o controle de tra-

T A B E L A II
 Demonstração da parasitemia inicial dos pacientes tratados

Trofozoitos/mm ³	Parasitemia inicial		
	Esquema I	Esquema II	Esquema III
450 — 1.000	3	1	1
1.001 — 5.000	3	5	5
5.001 — 10.000	5	2	4
10.001 — 20.000	3	3	4
20.001 — 30.000	—	1	1
30.001 — 40.000	—	—	—
40.001 — 50.000	2	1	—
≥ 50.001	—	2	1
Total	16(*)	15(**)	16

(*) 3 apresentaram infecção mista

(**) 2 apresentaram infecção mista

T A B E L A III
 Parasitemia e grau de sensibilidade ao tratamento com clindamicina por três dias (Esquema I)

Pacientes	Parasitemia em mm ³ /sangue												Resposta ao tratamento
	0 dia	1.º dia	2.º dia	3.º dia	4.º dia	5.º dia	6.º dia	7.º dia	14.º dia	21.º dia	28.º dia	35.º dia	
J.V.A.S.	F+V	F+V	V	V	V	V	V	—	V	Neg.	Neg.	Neg.	S
A.L.J.	4.900	10.000	12.000	15.800	5.600	900	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
A.R.F.L.	4.250	2.788	3.604	850	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
E.M.A.	5.145	1.470	735	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
E.S.S.	10.507	2.425	12.610	1.455	1.649	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
J.A.C.	7.480	1.100	1.320	220	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
A.A.M.	1.225	F+V	F+V	F+V	F+V	F+V	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	V	Neg.	S
O.C.L.B.	F+V	F+V	F+V	F+V	V	V	V	V	Neg.	V	Neg.	Neg.	S
E.L.S.	573	573	5.730	573	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
J.C.B.	46.825	F+V	F+V	F+V	F+V	F+V	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
I.V.	15.275	25.192	10.387	12.549	564	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
E.M.G.	15.800	5.200	3.240	1.000	240	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	404	—	—	R 1
J.M.C.	F+V	F+V	F+V	F+V	V	V	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	2.978	R 1
A.A.S.	44.436	76.636	36.708	40.572	1.380	276	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	46.080	—	R 1
J.F.T.	5.297	5.868	10.595	16.707	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	256	—	R 1
G.S.B.	5.562	19.827	50.470	463	6.128	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	F+V	—	—	R 1
J.R.B.	—	6.132	7.582	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	13.320	—	—	R 1
F.M.G.	450	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	—	—	abc
Z.M.S.	960	512	2.240	256	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	—	—	abc

S = Sensível

R 1 = Resistência a nível de R 1

abc = Abandonou o controle

F+V = Infecção mista

tamento; catorze foram considerados curados (Tabela IV). A negatização da parasitemia ocorreu com maior frequência no quinto dia — seis pacientes. A cura clínica teve maior prevalên-

cia no quinto dia — seis pacientes. Os pacientes com parasitemia pelo *P. vivax* não negativaram com clindamicina.

T A B E L A I V
 Parasitema e grau de sensibilidade ao tratamento com clindamicina por sete dias (Esquema II)

Pacientes	Parasitemia em mm ³ /sangue												Resposta ao tratamento
	0 dia	1.º dia	2.º dia	3.º dia	4.º dia	5.º dia	6.º dia	7.º dia	14.º dia	21.º dia	28.º dia	35.º dia	
E.M.	4.024	17.700	9.499	1.947	118	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
J.M.C.	2.978	4.347	483	2.012	644	885	241	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
J.E.T.	2.278	2.058	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
G.S.B.	F+V	F+V	F+V	V	V	V	V	Neg.	V	Neg.	Neg.	Neg.	S
J.R.B.	13.320	17.112	5.550	3.237	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
C.R.M.B.	24.120	18.300	960	1.200	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
V.F.C.	536	1.507	737	1.005	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	—	—	Neg.	S
M.M.C.S.	8.415	20.592	9.850	9.157	346	148	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
J.L.B.	13.320	17.112	5.550	3.237	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
S.M.S.	14.256	11.792	6.864	2.288	440	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	Neg.	Neg.	S
R.E.F.	9.490	5.040	4.455	1.125	90	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
E.S.A.	60.720	2.472	6.796	2.012	2.530	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
R.N.C.	58.590	35.055	68.799	10.602	1.311	228	114	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
A.A.R.	1.450	2.247	145	725	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
S.P.C.	F+V	F+V	V	V	V	V	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	—	abc
F.F.F.	13.320	17.112	5.550	3.237	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	—	—	—	abc
A.S.S.	46.080	101.565	20.070	22.945	2.700	2.475	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	—	abc

S = Sensível
 abc = Abandonou o controle
 F+V = Infecção mista

O grupo tratado com a associação sulfadoxina mais pirimetamina, teve um total de 16 pacientes, dos quais 12 eram do sexo masculino e quatro do feminino. Quanto à cor, oito eram pardos, seis brancos e dois pretos. Com relação à naturalidade e procedência, sete eram amazonenses e nove adquiriram a infecção malaríca no Amazonas (Tabela I). Cinco pacientes foram considerados curados, em oito foi verificado resistência a nível de RI e em três resistência a nível de R2 (Tabela V). Dos 11 pacientes que apresentaram resistência cinco foram tratados com clindamicina, obtendo-se a cura.

DISCUSSÃO

A malária ainda faz parte das grandes endemias no Brasil, atualmente a região amazônica é responsável por mais de dois terços dos casos registrados no país. Para os médicos que trabalham nas áreas malarígenas, o tratamento da malária *P. falciparum*, vem se constituindo num desafio. A resistência à cloroquina^{12,19}, fez com que novas drogas fossem testadas. Dentre os antibióticos, as tetraciclinas mostraram ter alguma ação satisfatória^{5,7,17,18}.

A clindamicina tinha sido usada por CLYDE & col.⁴, HALL & col.⁹ em pacientes com malá-

T A B E L A V

Parasitemia e grau de sensibilidade ao tratamento com sulfadoxina mais pirimetamina (Esquema III)

Pacientes	Parasitemia em mm ³ /sangue												Resposta ao tratamento
	0 dia	1.º dia	2.º dia	3.º dia	4.º dia	5.º dia	6.º dia	7.º dia	14.º dia	21.º dia	28.º dia	35.º dia	
I.S.C.A.	3.400	2.600	960	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
J.C.V.R.	10.712	1.300	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
I.N.G.	1.050	63	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	—	—	Neg.	S
A.C.C.	23.360	730	365	18.250	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
E.S.P.R.	11.024	7.632	318	—	Neg.	Neg.	Neg.	—	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	S
G.S.B.	6.086	7.004	680	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	5.562			R 1
J.M.A.O.	5.125	291	205	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	7.480		R 1
A.A.M.	69.620	44.250	1.770	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1.225				R 1
M.C.S.	14.625	225	180	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	3.260	R 1
A.B.	16.688	280	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	9.130			R 1
F.L.A.	2.670	1.050	1.200	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	770		R 1
O.C.L.B.	9.688	1.400	Neg.	Neg.	Neg.	4.298	Neg.	Neg.	F+V				R 1
S.R.	918	1.071	—	1.887	1.683	204	2.754	1.530					R 2
M.F.B.S.	1.610	—	—	1.610	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	F+V			R 1
R.E.M.S.	5.831	6.713	98	Neg.	1.127	539	2.891	1.020					R 2
R.E.F.	3.219	5.827	2.053	2.719	1.332	4.828	2.220	9.490					R 2

S = Sensível

R 1 = Resistência a nível de R1

R 2 = Resistência a nível de R2

ria pelo *P. falciparum*, a partir de então, surge o interesse em testar esta droga nas infecções maláricas determinadas pelo *P. falciparum*. Em nossas observações, o esquema de tratamento em três dias não se mostrou eficaz em curar todos os pacientes, no entanto, quando a droga foi administrada durante sete dias foi possível obter a cura de 100% dos pacientes. O grupo que deveríamos usar como controle, tratado com sulfadoxina mais pirimetamina revelou que esta associação não foi capaz de curar além de 31% dos pacientes, constatando-se dessa maneira, elevados níveis de resistência ao tratamento tido como habitual, este é um fato deveras preocupante. Sete pacientes que apresentaram infecção mista (*P. falciparum* e *P. vivax*) foram incluídos no estudo pelo fato de não ser obtida a cura do *P. falciparum* com o uso de sulfadoxina mais pirimetamina, constituindo-se numa alternativa de tratamento o emprego de clindamicina.

Em nosso entender, embora clindamicina tenha se mostrado eficaz no **Esquema II**, ainda necessitam estudos para definir um esquema posológico adequado.

Como para-efeito imputado à droga, dois pacientes apresentaram diarreia, com fezes líquidas sem muco ou sangue. Os exames laboratoriais não evidenciaram alterações outras, que as determinadas pela infecção malárica.

SUMMARY

Treatment of (*P. falciparum*) malaria with clindamycin

The Authors describe the use of clindamycin under two posologic regimens in the treatment of malarial infection by *P. falciparum*. Nineteen patients were treated, with a dosage of 20 mg/kg/weight for three days, and 17 patients during 7 days. The 7 days treatment proved to be more efficient.

AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem ao Laboratório Upjohn que forneceu a droga e criou facilidades para realização do estudo; aos técnicos de laboratório José Eckner Lessa e Rodolfo Alexandre Munhoz Chagas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALECRIM, W. D.; ALECRIM, M. G. C.; PASSOS, L. S.; WANSSA, E. & DOURADO, H. — Comunicação Pessoal.
2. ALMEIDA-NETTO, J. C.; OLIVEIRA, G. S. C. & SAM-PAIO, J. A. A. — Resistência do *P. falciparum* à associação sulfamídicos antifólicos na Região Centro Oeste do Brasil. Dados referentes ao Estudo de 104 pacientes. *Rev. Pat. Trop. Goiás* 3: 385-393, 1972.
3. CAMPBELL, C. C.; CHIN, W.; COLLINS, W. E.; TEUTSCH, S. M. & MOSS, D. M. — Chloroquine-resistant *P. falciparum* from East Africa. Cultivation and drug sensitivity of the Tanzania I/CDC strain from an American tourist. *Lancet* 2: 1151-1154, 1979.
4. CLYDE, D. F.; GEIMAN, R. H. & MCCARTHY, V. C. — Antimalarial effects of clindamycin in man. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 24: 369-370, 1975.
5. COLWELL, E. J.; HICKMAN, R. L. & KOSAKAL, S. — Tetracycline treatment of chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Thailand. *JAMA* 220: 684-686, 1972.
6. COUTO, M. — Discussion. *Bul. Soc. Path. Exot.* 1: 292, 1908.
7. DOURADO, H. — Terapêutica da malária com minociclina. *Rev. Brasil. Clin. Terap.* 2: 2, 1973.
8. EBISAWA, I. & FUKUYAMA, T. — Chloroquine resistance of *P. falciparum* in West Irian and East Kalimantan. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 69: 275-282, 1975.
9. HALL, A. P.; DOBERSTYN, E. B. & NANAKORN, A. — *P. falciparum* malaria semi-resistant to clindamycin. *Brit. Med. J.* 2: 12-14, 1975.
10. JAROONVESANA, N.; HARINATUSA, T. & MUANGMA-NEE, L. — Recrudescence, poor response or resistance to quinine of *falciparum* malaria in Thailand. *J. Trop. Med. Publ. Hlth.* 5: 504-509, 1974.
11. MILLER, L. H.; GLEW, R. H.; WYLER, D. J.; HOWARD, W. A.; COLLINS, W. E.; CONTACOS, P. G. & NEVA, F. A. — Evaluation of clindamycin in combination with quinine against multidrug-resistant strains of *P. falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 23: 565-569, 1974.
12. MOORE, D. V. & LANIER, J. E. — Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am. J. Trop. Med.* 10: 5-9, 1961.
13. NEIVA, A. — Formação da raça do hematozoário do impaludismo resistente à quinina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2: 131-140, 1910.
14. POWERS, K. G. — Activity of chlorinated lincomycin analogues against *P. cynomolgi* in chesens monkeys. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 18: 485-490, 1969.
15. POWERS, K. G. & JACOBS, R. L. — Activity of two chlorinated lincomycin analogue against chloroquine-resistant *falciparum* malaria in owl monkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1: 49-53, 1972.
16. O.M.S. — Manual de diagnóstico microscópico da malária. *Publ. Cient. n.º* 87, 1964.
17. RIECKMAN, K. H.; POWELL, R. D.; McNAMARA, J. V.; WILLERSON JR., D.; KASS, L. FRISCHER, H. & CARSON, P. E. — Effects of tetracycline against chloroquine — resistant and chloroquine sensitive *P. falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20: 811-815, 1971.
18. SANCHEZ, F. R.; NIEVES, M.; QUEZADA, M.; PAREDES, M. & RIEBELING, R. — El tratamiento del paludismo con aureomicina. *Rev. Med. Mex.* 31: 183-189, 1951.
19. SILVA, J. R.; LOPES, P. F. A.; FERREIRA, L. F.; MORTEO, R. & NAVEIRA, J. B. — Resistência do *P. falciparum* à ação da cloroquina. *Hospital (Rio)* 60: 581-584, 1961.
20. SILVA, R. — Nota Prévia Sobre a tendência da resistência do *P. falciparum* no Estado do Maranhão. Resumos, XIV Cong. Soc. Brasil. Med. Trop., 1978, pág. 197.
21. VASQUEZ BALDA, F. — Quimioterapia en áreas con transmission malarica persistente y resistencia del *Plasmodium falciparum* a cloroquina en Panamá. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 78: 531-541, 1975.

Recebido para publicação em 16/2/1981.