

ASSOCIAÇÃO DA SULFAMETOXAZOL AO TRIMETHOPRIM NO TRATAMENTO DA MALÁRIA POR PLASMODIUM FALCIPARUM

Resultados obtidos em 40 casos da região Centro Oeste do Brasil *

Joaquim Caetano de Almeida Netto ** e William Barbosa ***

A associação da sulfametoxazol (SMZ) ao Trimethoprim (TMP) foi ensaiada em 40 portadores de malária pelo *Plasmodium falciparum*, em duas etapas. Na primeira, foram observados 20 pacientes resistentes às 4-aminoquinoleínas, oligossintomáticos e com densidade parasitária baixa. A administração de 800 mg de SMZ + 160 mg de TMP a dez pacientes, em dose única, bem como, diariamente, durante 2 dias, a 10 outros, se mostrou capaz de promover o desaparecimento dos trofozoítos do sangue periférico em todos os 20 casos. Seis dentre 13 pacientes deste grupo apresentaram recrudescência da parasitemia assexuada durante o período de controle, de 30 dias. Não foram observadas manifestações de intolerância. Na segunda etapa foram observados mais 20 pacientes também, em sua maioria, resistentes às 4-aminoquinoleínas, incluindo agora casos com quadro clínico severo. A administração de 1.600 mg SMZ + 320 mg de TMP, diariamente, durante 4 dias, promoveu a negatização de parasitemia assexuada em todos os pacientes dentro de um período de 82 a 96 horas. Deste grupo, 2 dentre os 20 pacientes apresentaram recrudescência clínica e parasitária no período de controle. Apenas 1 teve discreta anemia megaloblástica após o tratamento, que desapareceu espontaneamente.

INTRODUÇÃO

A ação antimalárica dos sulfamidicos foi descrita por Diaz de Leon (1937), que conseguiu cura de infecção por *P. vivax* utilizando sulfamidicos (6). Coggeshall (1938) publicou resultados de ensaio com os referidos compostos em malária de macacos e 3 anos após (1941) em 30 casos de malária humana, demonstrando a eficácia tanto de uma sulfona, o Promin, quanto da sulfadiazina sobre os *Plasmodium vivax*, *falciparum* e *malariae* (3 e 4). Freire e

Paraense (1944) publicaram os resultados de extenso e cuidadoso ensaio com a sulfadiazina, sulfapiridina e sulfanilamida em malária aviária (*P. gallinaceum*), constatando ação terapêutica eficaz sobre os esquizontes tissulares e eritrocitários e falha sobre as formas sexuadas. Neste ensaio a sulfadiazina se mostrou superior aos dois outros (10). Findlay e cols. (1946) publicaram os resultados do emprego de 7 tipos de sulfamidicos em 136 casos de malária por *P. falciparum* em tropa europeia no Oeste da África, tendo evidenciado ação

* Trabalho do Departamento de Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical da Universidade Federal de Goiás.

** Prof. Assistente da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Medicina Tropical do IPT da UFGO.

*** Prof. Titular da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Medicina Tropical do IPT da UFGO.

esquizonticida sanguínea bastante inferior à das 4-aminoquinoleínas e do quinino, e ausência de ação sobre os gametócitos (9). Greenberg (1949) demonstrou potencialização da sulfadiazina pelo Proguanil contra o *P. gallinaceum* (12). Rollo (1955) demonstrou que 1/8 da dose mínima eficaz (D.M.E.) de Pirimetamina + 1/7 D.M.E. de sulfadiazina, associadas, produziam o mesmo efeito da D.M.E. de cada uma das substâncias quando empregadas isoladamente contra o *P. gallinaceum* (35). Huriy (1959) demonstrou o mesmo tipo de potencialização, na ordem 1/10 da D.M.E. de Pirimetamina + 1/4 da D.M.E. de sulfadiazina no tratamento de pacientes semi-imunes (indígenas gambienses) infectados com *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale* (4).

Os estudos relacionados com a ação antimalárica dos sulfamídicos despertaram contudo, até a década de 1950, mais interesse científico que prático, em face da existência de esquizonticidas sanguíneos potentes, baratos e de baixa toxicidade do grupo das 4-aminoquinoleínas (cloroquina e amodiaquina). Dois fatos novos vieram, contudo, abrir perspectivas para o emprego prático dos conhecimentos em questão: de um lado o fenômeno da resistência do *P. falciparum* às 4-aminoquinoleínas, descrito, inicialmente, na Colômbia por Moore e Lanier (1961), logo a seguir no Brasil por Rodrigues da Silva e col. (1961), e no sudoeste da Ásia por Young e cols. (1963), Montgomery e cols. (1963), Sandoshan e cols. (1963), Powell e cols. (1963) e de outro lado o aparecimento das sulfas de eliminação lenta (28, 33, 38, 27, 36 e 31).

No Brasil, as observações iniciais de Rodrigues da Silva e col., sobre resistência do *P. falciparum* às 4-aminoquinoleínas, foram confirmadas posteriormente por vários outros pesquisadores, tanto em malária experimental como em infecções naturais. [Rodrigues (1961), Galvão e cols. (1961), Ferreira e col., (1963), Rodrigues da Silva e col., (1964), Schmidt, (1965), Barbosa e col., (1966), Neves e cols., (1968), Lopes e col., (1966, 1968 e 1969) (33, 11, 8, 34, 37, 1, 30, 20, 21 e 22)].

Em decorrência do exposto anteriormente houve nos últimos 8 anos, por parte dos malariologistas, grande interesse pelo ensaio clínico da associação das sulfas de ação lenta e Pirimetamina. Atualmente já se conta com um acervo apreciável de

dados sobre a ação antimalárica desta associação que se tem mostrado um esquizonticida potente, eficaz mesmo contra as formas multi-resistentes de *P. falciparum* [McGregor e cols. (1963), De Gowin e cols. (1964), Laing, (1964, 1966, 1968 e 1969), Lopes e col., (1966), Chin e cols., (1966), Harinasuta e col., (1966), Verdrager e cols., (1968), Netto e cols., (1968), Walker e col., (1968) (26, 5, 16, 17, 18, 19, 20, 2, 13, 38, 29 e 40)].

Três fatos, contudo, limitam atualmente o emprego da associação sulfa + pirimetamina como antimalárico:

1) a grande tendência que tem a Pirimetamina de induzir ao fenômeno da resistência, o que presumivelmente aumentaria a possibilidade de vir a ocorrer resistência à esta associação;

2) a ocorrência ainda que pouco frequente de efeitos tóxicos sobre a crase sanguínea como leucopenia com neutropenia, agranulocitose, megaloblastose e trombocitopenia;

3) a não disponibilidade da associação sob a forma injetável, já que as formas mais graves se acompanham, quase sempre, de manifestações digestivas e neurológicas que dificultam a administração de medicamentos por via oral.

Além das limitações mencionadas existe a possibilidade, ainda que rara, da ocorrência de graves manifestações de intolerância às sulfas, como a síndrome de Stevens - Jonhson.

Recentemente, um inibidor da redutase do ácido dihidrofólico pertencente ao grupo das diaminopirimidinas (o Trimethoprim) ou seja o 2,4-diamino-5-(3-4-5-trimetoxybenzyl) pyrimidine, segundo observações iniciais de Martin e col., tem se mostrado menos tóxico que a Pirimetamina e revelado uma ação antimalárica superior à daquela substância, ação que se tem verificado mesmo em "cêpas" pirimetamino-resistentes [Martin e col., (1967) (23)].

Embora sejam ainda escassas as publicações sobre o emprego desta substância no tratamento da malária humana, quer isoladamente, quer associada a sulfamídicos, os resultados iniciais têm sido animadores e a tolerância muito boa (23, 24 e 25), fato que nos levou a experimentá-la em infecções naturais por *P. falciparum*.

MATERIAL E METODOS

Para ensaio clínico da associação sulfametoxazol - Trimetoprim (SMZ + TMP)^(*), em malária, observamos 2 grupos distintos.

Grupo A: Iniciamos as observações em pacientes portadores de infecção pelo *Plasmodium falciparum*, recrudescentes de tratamentos anteriores com 4-aminoquinoleínas, apresentando quadro clínico benigno, em estado geral e oligossintomáticos, e com densidade parasitária baixa -- até 10 mil trofozoitos por mm³ de sangue. Foram observados 10 pacientes em regime de internação hospitalar e 10 ambulatorialmente. Aos pacientes hospitalizados administramos 2 comprimidos, ao dia, de RO 5-2580/9 durante 2 dias e aos de ambulatório uma dose única de 2 comprimidos. Foi programado o controle de cura durante 30 dias através de hemoscopia de 12/12 horas para os doentes internados, e de 3/3 dias, para os doentes de ambulatório. Fêz-se além disso, controle hematológico mediante hemograma antes e após o tratamento, bem como mielograma após o mesmo nos doentes internados, buscando compreender possíveis efeitos tóxicos.

Grupo B: Em face da boa tolerância da medicação, observada nos pacientes do Grupo A, continuamos o ensaio terapêutico da associação SMZ + TMP em um 2º grupo, incluindo agora pacientes em uma grande maioria com quadro clínico bem declarado, empregando um esquema de 2 comp. 2 vezes ao dia durante 4 dias consecutivos, para adultos, e metade desta dose durante o mesmo período, para crianças com menos de 30 kg. A administração do medicamento foi rigorosamente controlada pela enfermagem, sendo que em pacientes comatosos foi feita através de sonda nasogástrica, nos 3 primeiros dias de tratamento. Nos casos mais graves foi necessário cuidadosa terapêutica de sustentação, bem como correção dos distúrbios hidreletrolíticos mediante cautelosa administração de soluções balanceadas. Foram observados 20 pacientes segundo este esquema, todos em regime de internação hospitalar. Para controle, além de exame clínico rigoroso, repetido diária-

mente, foi avaliada inicialmente a densidade parasitária relacionada aos leucócitos mediante contagem de parasitas, em 100 campos microscópicos de esfregaço de sangue periférico, corado pelo Giemsa. Esta contagem foi repetida de 6/6 horas durante todo o período de patência, e a seguir de 12/12 horas durante 30 dias. Além deste controle, os pacientes foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais: Hemograma completo por ocasião da internação e a seguir evolutivamente, mielograma após a medicação; urina I; dosagens da uréia, da creatinina, do sódio, do potássio e das proteínas séricas; determinações da bilirrubina total e frações, das transaminases GO e GP e da fosfatase alcalina; eletroforese das proteínas do soro. Rx do tórax e em alguns, eletrocardiograma.

Neste grupo, 8 pacientes eram portadores de reinfeção (3 virgens de tratamento, 2 com recaída após tratamento com a associação SMZ + TMP, e 3 com recaída após tratamento com 4-aminoquinoleínas) e 12 de primo infecção (2 virgens de tratamento, 1 tratado com 4-aminoquinoleínas sem êxito, 1 com recaída após tratamento com quinino, 1 com recaída após tratamento com associação SMZ + TMP e 7 portadores de recaída após o uso de 4-aminoquinoleínas). A densidade parasitária, antes do tratamento variou de 2 mil a 180 mil trofozoitos por mm³ de sangue, e foi calculada multiplicando-se o número de parasitas correspondentes a 100 leucócitos pelo número de leucócitos do hemograma dividido por 100.

RESULTADOS

Consideraremos em separado os resultados pois o 1º grupo foi "piloto", observado com a finalidade de se tatear a dose útil (dose média eficaz) da associação medicamentosa em estudo, bem como de se conhecer os seus possíveis efeitos colaterais. Como se tratava de pacientes com estado geral relativamente bom e oligossintomáticos, nos quais a doença não implicava em riscos imediatos, pudemos empregar doses baixas da medicação. Já no

*Produto para ensaio clínico fornecido pelo Laboratório Roche sob a reg. nº 0-2580 e contendo 500 mg de sulfametoxazol + 80 mg de Trimetoprim por comprimido.

2.º grupo constituído, em sua maioria, de pacientes com manifestações clínicas importantes, em que 25% eram portadores de quadro clínico severo e em face da experiência que já tínhamos com a associação medicamentosa em pauta, empregamos dose diária mais elevada e a duração do

trataro do início do tratamento. Apenas 13 pacientes (8 dentre os hospitalizados e 5 dentre os de ambulatório) completaram o tempo de controle de cura previsto, ou seja, de 30 dias. Dêstes, 6 apresentaram recrudescência da parasitemia entre o 9.º e 28.º dias de controle. Não foram obser-

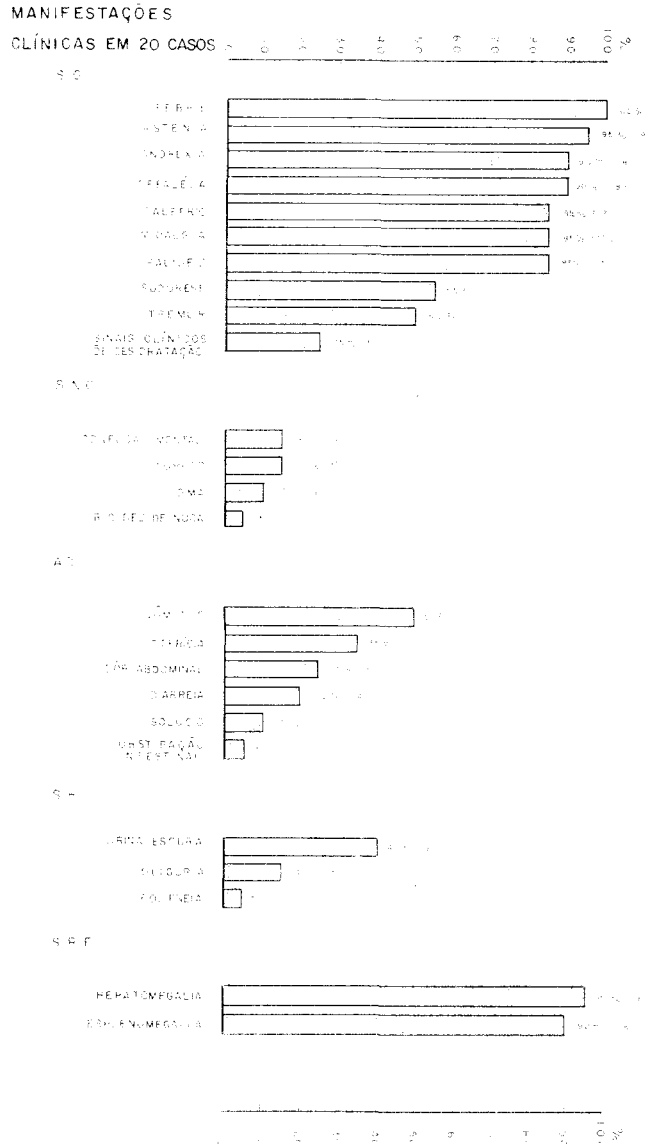


Fig. 1

tratamento foi prolongada. Os dados clínicos do 2.º grupo acham-se sumarizados na fig. 1.

Grupo A: — Em todos os 20 pacientes houve desaparecimento das formas sexuais do sangue periférico entre 36 e 72 ho-

vadas manifestações clínicas de intolerância, e os hemogramas feitos em todos os pacientes, após o tratamento, bem como mielogramas em 4, não apresentaram alterações que pudessem ser atribuídas à medicação.

Grupo B: — Em todos os pacientes houve uma nítida resposta parasitária nas primeiras 24 horas. Todavia a resposta clínica só se tornou bem evidente após o 2.º dia de tratamento. O desaparecimento das formas assexuadas do sangue periférico se deu entre o 2.º e o 5.º dias, a maioria no 3.º. O desaparecimento da febre ocorreu entre o 2.º e o 6.º dias do início do tratamento, sendo que 75% já se encontravam sem febre no 4.º dia. Neste grupo, 2 pacientes apresentaram recrudescência clínica e parasitária, um, no 16.º e outro no 18.º dias (fig. 2). A medicação parece

dula óssea e os mielogramas, em número de 8, mostraram, em 1 caso, alterações da série eritroblástica compatível com anemia tipo megaloblástica. Todas as outras alterações laboratoriais encontradas no início do tratamento desapareceram no decorrer do período de controle, exceto a hiperglobulinemia.

DISCUSSÃO

A análise dos nossos resultados mostra que a associação da Sulfametoxazol ao Trimethoprim na dose de 800 mg de SMZ + 160 mg de TMP em dose única, ou diá-

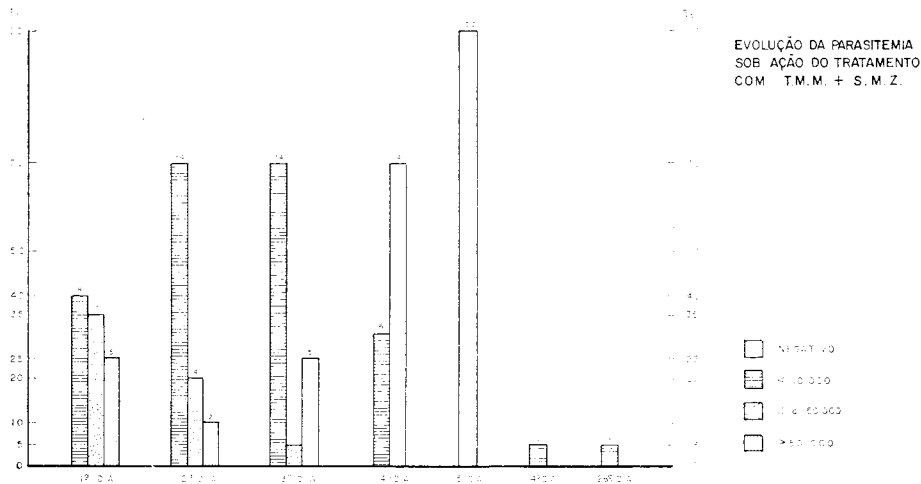


Fig. 2

não ter interferido com a produção de gametócitos, pois todos os pacientes apresentaram formas sexuadas durante algum tempo, sendo que 50% durante todo o período de controle e em densidade alta. Independentemente do índice parasitêmico houve queda das taxas de hematias, do hematócrito e da hemoglobina em todos os casos, com tendência à normalização observada na 3.ª ou 4.ª semana de controle.

Quanto aos demais exames de laboratório, 2 pacientes apresentaram cifras elevadas de uréia e creatinina sendo que em um havia aumento concomitante de potássio; 5 pacientes apresentaram aumento de bilirrubinas, 4 deles com parasitemia alta, e em 7 havia nítido aumento de globulinas.

Os hemogramas evolutivos não apresentaram alterações da série branca e das plaquetas sugestivas de depressão da me-

riamente durante 2 dias se mostrou capaz de promover a negatização das formas assexuadas em pacientes com baixa densidade parasitária e oligossintomáticos, presumivelmente semi-ímmunes, portadores de infecções por *falciparum* resistentes às 4-aminquinoleínas, dentro de um período relativamente curto. A parasitemia assexuada contudo veio a se tornar novamente patente em 6 dentre os 13 pacientes controlados durante 30 dias. Neste grupo preliminar a associação se mostrou bem tolerada e desprovida de efeitos colaterais nas doses empregadas, porém a percentagem de curas obtidas, segundo o critério de controle de 30 dias, foi muito baixa.

Considerando que as recaídas pelo *P. falciparum* podem ocorrer mais tardiamente, embora com menor frequência, somos levados a admitir que a associação nas doses empregadas no 1.º grupo não

courou mais do que 50% dos pacientes. Os nossos resultados foram bastante inferiores aos de Martin e Arnold (23) que conseguiram curar 6 voluntários não imunes inoculados com cêpas de *P. falciparum* não resistentes à cloroquina com 125 mg de THM + 250 mg de Sulfalene, em dose única.

Já no 2.º grupo, em que empregamos uma dose maior, 1600 mg de SMZ + 320 de TMP ao dia, durante 4 dias, a incidência de recrudescimento foi muito menor durante o mesmo período de controle. Neste grupo, também predominaram as infecções resistentes à cloroquina, (11 dentre os 20 eram portadores de recrudescência clínica e parasitária, após tratamento com 4-aminoquinoleínas, 3 portadores de recrudescência parasitária com o esquema anterior, 1 de recrudescência com o quinino e 5 virgens de tratamento). Os nossos resultados foram também aqui, inferiores aos de Martin e Arnold que, em um grupo de 11 voluntários não imunes inoculados com cêpa de *P. falciparum* resistente à cloroquina, conseguiram curar 10 dos 11 pacientes, com uma única dose de 500 mg de Trimethoprim + 750 mg de Sulfalene. Ressalte-se que no nosso 2.º grupo a dose total "per capita" foi de 1,29 g de TMP + 6,4 de SMZ.

Como neste grupo havia 5 casos graves com densidade parasitária alta, inclusive 2 complicados de coma, consideramos que a associação em estudo mostrou, segundo o esquema de 2 comps. ao dia durante 4 dias, uma potente ação esquizotocida, comparável, em nosso meio, à da cloroquina na dose total de 3,6 g em 4 dias para o adulto, e superior à da associação sulfametoxipirazina + pirimetamina na dose diária de 1,0 g + 25 mg respectivamente, durante 3 dias, segundo Netto e cols. (29).

Os resultados obtidos em nossa casuística não foram tão animadores quanto os alcançados pelos autores já citados, porém nela foram incluídos pacientes com quadros clínicos graves, dado que a nosso ver torna significativos os resultados de nossa observação. Ressalte-se que o controle hematológico através de hemogramas semanais durante e após o tratamento, bem como de mielograma imediatamente após o tratamento em 12 casos, revelou alterações compatíveis com anemia megaloblástica em apenas 1 caso (anemia do tipo macrocítica com hiperplasia do setor

eritroblástico da medula óssea e presença de células megaloblastoides). Cumpre-nos, contudo, assinalar que em clínica particular observamos um paciente que após ingestão de 8 comprimidos, em 2 dias, apresentou púrpura trombocitopênica que se recuperou mediante suspensão do medicamento e terapêutica adequada.

Todavia esta alteração da hemostasia parece complicação rara, vez que não tem sido assinalada mesmo por autores que empregaram a associação SMZ + TMP por tempo prolongado. Drew e cols. (1967) a usaram durante um período de 3 meses na dose diária de 1.500 mg de SMZ + 750 mg de TMP, em um grupo de 10 pacientes, portadores de infecção brônquica crônica, incapacitante, como profilático. Observaram em apenas um caso plaquetopenia com prova do laço positiva, porém sem lesões purpúricas espontâneas (7). Kahn e cols. (1968) tratando 1 grupo de 14 pacientes portadores de infecção urinária crônica, durante um período que variou de 6 meses até mais de 1 ano, com dose diária de 4 g de SMZ + 1 g de TMP, observaram queda pronunciada das plaquetas em 1 caso somente (15).

O caso referido por nós com lesões purpúricas acompanhadas de intensa plaquetopenia em fase inicial da terapêutica parece ser o primeiro da literatura.

Neste caso a evolução dos índices de plaquetas se comportou da seguinte maneira após a supressão de medicamento: de 12.000 por mm³ após a ingestão de 8 comprimidos em 2 dias, passou a 5.000 por mm³ no dia seguinte, sendo que a partir do 3.º dia da interrupção da terapêutica houve ascensão gradual das cifras de plaquetas que vieram a se normalizar no 17.º dia.

A tolerância à medicação nas doses empregadas na presente série foi boa, pois, com exceção das discretas perturbações hematológicas encontradas em 1 caso, não foram observadas outras manifestações de intolerância.

Consideramos que o RO 6-2580/9, no esquema de 4 comps./dia durante 4 dias, se revelou medicação eficaz para tratamento da malária pelo *P. falciparum* especialmente nos casos resistentes à cloroquina e à amodiaquina, tendo se mostrado de utilidade mesmo em casos graves e complicados dada sua rápida e potente ação esquizotocida sanguínea.

SUMMARY

The combination of a long acting sulfonamide, Sulfametoazol, and a dihydrofolic acid reductase inhibitor, Trimethoprim, was employed in the treatment of 40 cases of natural infections falciparum malaria chloroquine resistant, according to two schedules.

On a first group of 20 patients with poor clinical manifestations and low parasitic average, sulfametoazol (0,800 gm) plus trimethoprim (0,160 gm) were administered in single dose to 10 patients and during two days, to 10 others. The clearance of asexual parasites occurred in all cases, however, 6 of 13 presented relapses during the cure control period of 30 days. No side clinical manifestations were observed in this group.

On the second stage 20 cases most of them also chloroquine — resistant with severe clinical manifestations were treated with sulfametoazol (1.600 gm) plus trimethoprim (0,320 gm) daily for four days. Clearance of trophozoites occurred in all cases during a time of 36 to 96 hours after therapy. Relapses occurred in 2 cases. Megaloblastic anemia occurred in 1 patient who recovered spontaneously.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBOSA, W. e RODRIGUES DA SILVA, J. — *Plasmodium falciparum* resistentes às 4-aminocinolinas — Comunicação ao I Congresso Sudamericano — Del cono Sur, realizado em Buenos Aires, Agosto de 1966. (Mimeografado).
2. CHIN, W.; CONTACOS, P. G.; COATNEY, R. and KING, H. K. — The evaluations of sulfonamides, alone or in combination with Pyrimethamine in the treatment of multiresistant falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 15: 823, 1966.
3. COGGESHALL, L. T. — The cure of *Plasmodium knowlesi* malaria in Rhesus monkeys with sulfalamide and their susceptibility to reinfection. *Amer. J. Trop. Med.* 18: 715, 1938.
4. COGGESHALL, L. T. and MAIER, J., — The effectiveness of two new types of chemotherapeutic agents in malaria. *J. Am. M. Assoc.* 117: 1077, 1941.
5. DeGOWIN, R. L. and POWELL, R. D. — Drug-resistant falciparum malaria. *J. Lab. Clin. Med.* 64: 875, 1964.
6. DIAZ DE LEÓN, A. — Primeiros casos de paludismo tratados por um derivado de la sulfanilamida. *Bol. Ofic. Sanit. Pan-amer.* 16: 1039, 1937.
7. DREW, C. D. M.; HUGHES, D. T. D. and JENKINGS, G. C. — Long term treatment of chest infections with a combination of Trimethoprim and Sulphonamide. The clinical, Bacteriological and hematological effects. *Wien. Med. Akad.* 5: 107, 1967.
8. FERREIRA, M. e ALMEIDA, D. — Geographical distribution of the strain of *P. falciparum* resistant to chloroquine WHO/MAC/917, 67, 1963.
9. FINDLAY, G. M.; MAEGRAITH, B. G. and col. — Investigations in the chemotherapy of malaria in West Africa. V. Sulphonamide compounds. *Ann. Trop. Med. Paras.* 40: 358, 1946.
10. FREIRE, S. A. and PARAENSE, W. L. — The prophylatic and curative action of sulfadiazine (2. sulfanilamide-Pyridine) and sulfanilamide (P. amino-benzo-sulfanamide) on the erythro exoerithocytic cycles of *Plasmodium gallinaceum* (Therapeutic and parasitological aspects). *Rev. Bras. Biol.* 4: 27, 1944.
11. GALVÃO, A. L.; GUSMÃO, H. H. E.; SCHMIDT, A. W.; RICE, A. e MELLO, J. V. — Malária no Amapá — Observações sobre o comportamento anômalo do *P. falciparum* em face do tratamento pelas 4-aminocinolinas. *Arch. Fac. Hyg. S. Publ. U. S. P.* 15-16: 201, 1961, 1962.
12. GREENBERG, J. — The potentiation of the antimalarial activity of Chlorguanide by p-aminobenzoic acid competitors, *J. Pharmacol.* 97: 238, 1949.
13. HARINASUTA, T. and VIRAVAN, C. — Sulphormethoxine (Fanasil) and combinations of sulphormethoxine (Fanasil) and chloroquine or pyrimethamine (Daraprim) in the treatment of chloroquine resistant falciparum malaria in Thailand — Presented at the 11th Pacific Science Congress Tokyo, August, 1966.

14. HURLY, M. G. D. — Potentiation of pyrimetamine by sulphadiazine in human malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 53: 412, 1959.
15. KAHN, S. B.; FREIN, S. A. and BRODSKY. — Effects of trimethoprim of folate metabolism in man. *Clin. Pharm. Terap.* 9: 550, 1958.
16. LAING, A. B. G. — Treatment of acute malaria with sulphorthomidine and a combination of sulforthomidine and pyrimethamine. *Bull. WHO* 34: 308, 1966.
17. LAING, A. B. G. — Antimalarial effects of sulfformethoxine, Draphenylsulfone and separate combinations of these with pyrimethamine: A review of preliminary investigations carried out in Tanzania, *J. Trop. Med. Hyg.* 71: 27, 1968a.
18. LAING, A. B. G. — Hospital and field trials of sulfformethoxine with Pyrimethamine against Malaysian strains of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*. *Med. J. Malaya.* 23: 5, 1968b.
19. LAING, A. B. G. — Studies on the chemotherapy of malaria. I. The treatment of overt falciparum malaria with potentiation combinations of pyrimethamine and sulphormethoxine (sulfadoxine) or dapsone in the Gambia, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1969.
20. LOPES, P. F. A. e RODRIGUES DA SILVA, J. — Resistência do *Plasmodium falciparum* aos quimioterápicos. Apresentado ao II Congr. Soc. Bras. Med. Trop. Goiânia, Jan., 1966.
21. LOPES, P. F. A. e SILVA, J. R. — Chloroquine resistant, *P. falciparum* in South America. *Proc. 8th Int. Cong. Trop. Med. Mal.* 1394 1968.
22. LOPES, P. F. A.; RODRIGUES DA SILVA, J. e col. — Resistência do *P. falciparum* às 4-aminoquinoleínas. Estudo de 3 "raças" provenientes do Estado de Goiás. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 3: 73, 1969.
23. MARTIN, D. C. and ARNOLD, J. D. — Trimethoprim and sulfalene in therapy of acute attacks of malaria. *J. Clin. Pharm.* 7: 336, 1967.
24. MARTIN, D. C. and ARNOLD, J. D. — Treatment of acute falciparum malaria with sulfalene and Trimethoprim. *J.A.M.A.* 203: 476, 1968.
25. MARTIN, D. C. and ARNOLD, J. D. — Trimethoprim and sulfalene Therapy of *Plasmodium vivax*. *J. Clin. Pharmac. & N.N. Drugs.* 9: 155, 1969.
26. McGREGOR, I. A.; WILLIAMS, K. and GOODWIN, L. G. — Pyrimethamine and sulphadiazine in treatment of malaria. *Brit. Med. J.* 2: 728, 1963.
27. MONTEGOMERY, R. and EYLIER, D. E. — Chloroquine resistant falciparum in Malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 57: 409, 1963.
28. MOORE, D. V. and LANIER, J. E. — Observation on two *P. falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 10: 5, 1961.
29. NETTO, J. C. A.; BARBOSA, W.; LOPES, P. F. e RODRIGUES DA SILVA, J. — Associação Pirimetamina + Sulfametoxipirazina no tratamento da malária naturalmente adquirida. Resultados obtidos em 24 casos. — Trabalho apresentado no IV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical realizado em Recife, em fevereiro de 1968 — Resumo. *Rev. Soc. Bras. Med Tropical.* 2: 41, 1968.
30. NEVES, J.; MAURA, H. B.; ARAÚJO, F. G.; COLEN, S. E. V. e LOYOLA, J. C. — Resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina na Região do Paratú, no Estado de Minas Gerais. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 10: 28, 1968.
31. POWELL, R. D. BREWER, G. L. and ALVING, A. S. — Studies on a strain of chloroquine resistant *P. falciparum* from Vietnam, WHO/MAI/417, 1963.
32. RODRIGUES, D. C. — Casos de malária por *Plasmodium falciparum* resistentes ao tratamento pela cloroquina. *Arq. Hyg. Saúde Pública*, 26: 231, 1961.
33. RODRIGUES DA SILVA, J.; ALMEIDA LOPES, P. F.; MORTEO, R. e NAVEIRA, J. B. — Resistência do *Plasmodium falciparum* à ação da cloroquina, *Hosp.* 60: 581, 1961.
34. RODRIGUES DA SILVA, J. and LOPES, P. F. A. — Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* in Brazil. *Rev. Bras. Med. Trop.* 16: 301, 1964.
35. ROLLO, I. M. — The mode of action of sulphonamides, proguanil and Pyrimethamine on *Plasmodium gallinaceum*. *Brit. J. Pharmacol.* 10: 208, 1955.

15. SANDOSHAN, D. E.; EYLES, S. R.; MONTEGOMERY, R. - Drug resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in South-East Asia. Med. J. Malaya, 18: 3, 1963.
17. SCHMIDT, S. — Fases evolutivas da luta antipalúdica na Região Amazônica. Primeiros trabalhos realizados sobre resistência do *P. falciparum* às drogas cloroquinadas. Rev. Bras. Malariol. D. Trop. 17: 3, 1965.
18. VERDRAGER, J; ROCHE, A. and CHOCEUM MUN CHEANG — Action de l'association diaphénylsulfone-p/riméthamine sur le paludisme à *Plasmodium falciparum* au Camboge. (The combination of dapsone and P/rimethamine in treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia). Med. Trop. 28: 663, 1968.
39. YOUNG, J. D.; CONTACOS, P. G.; STITCHER, J. D. and MILLER, J. W. — Drug resistance in *P. falciparum* from Thailand. An. J. Trop. Med. and Hyg. 3: 305, 1963.
40. WALKER, A. J. and ANTUÑANO LOPEZ, F. J. — Response to drugs of South American strains of *Plasmodium falciparum*. Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 62: 654, 1968.