

## RESPOSTA DOS PLASMÓDIOS HUMANOS AOS ANTIMALÁRICOS NA ILHA DE SÃO LUÍS, ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL (\*)

A. Rafael da SILVA (1), Ernane Wilson Bezerra CARNEIRO (2) e Henrique Jorge dos SANTOS (3)

### RESUMO

Os Autores estudaram a resposta dos plasmódios humanos "in vivo" aos antimaláricos na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão, Brasil, durante os anos de 1981 e 1982. No tratamento de malária por *P. falciparum* definem o atual estado da resistência à cloroquina (25,9%) e a associação sulfamídicos e pirimetamina (16%). Quanto ao tratamento da malária por *P. vivax*, obtém índices de cura de 94,4% e 96% respectivamente, para dois esquemas testados. Finalmente, proclamam a utilização da associação cloroquina, primaquina e pirimetamina, em três dias, como o tratamento mais eficaz e de menor custo. Também a associação sulfamídicos e pirimetamina e a quinina ainda como drogas alternativas para tratamento do *P. falciparum* resistente dos 4-aminoquinoleínicos.

### INTRODUÇÃO

Ninguém desconhece que a malária humana é uma doença de epidemiologia caprichosa, que acomete preferencialmente habitantes de áreas florestais, rurais e semi-rurais. Também sabemos da existência de armas terapêuticas, que se aplicadas precocemente, são capazes de evitar a morte do paciente.

Na Ilha de São Luís, estudos clínicos e epidemiológicos realizados em 1979 e 1980, possibilitaram os seguintes conhecimentos sobre a malária que motivaram este estudo: a) a doença é de transmissão preferencialmente domiciliar; o parasita responsável por 80% dos casos é o *P. vivax* e o inseticida utilizado na área, o DDT, é altamente eficaz para a espécie transmissora que é o *A. (N) aquasalis*; b) a situação geográfica da Ilha cortada de rios, as extensas áreas alagadiças e salobras favoráveis à proliferação do vetor, a má qualidade das habitações, a insegurança do homem no seu trabalho,

a inexistência de um eficaz sistema de saúde ao lado de falhas no programa de controle, eram alguns elementos que faziam persistir a doença em nosso meio.

Segundo normas atuais do Ministério da Saúde, leva-se 14 dias para o tratamento radical da malária por *P. vivax*<sup>14</sup>. Todos sabemos que enquanto a cloroquina é disponível no mercado, a primaquina só existe na SUCAM, começando agora a ser distribuída pela CEME. Desta constatação três ordens de observação, todas convergindo para a recaída do paciente, podem ser registradas: a) por desconhecimento da biologia do plasmódio ou por não ter a droga disponível, muitos pacientes hospitalizados ou tratados em consultórios particulares, não recebem o tratamento erradicante; b) ocasionalmente falta a droga (primaquina) a nível do próprio Ministério; c) a administração da dose supressiva, fato que antecede ao resultado

(\*) Trabalho realizado na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Dept.º de Patologia da U.F.M.A., SUCAM, com ajuda do CNPq Proc. n.º 402686/81

(1) Professor de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Maranhão, Brasil

(2) Diretor Regional da SUCAM-MA

(3) Chefe do Serviço de Malária da SUCAM-MA

do exame, faz perder boa parcela dos pacientes. A terapêutica da malária por *P. falciparum* constitui um sério motivo de preocupações. Até 1975 a resistência dessa espécie aos 4-aminoquinoleínicos em nosso meio<sup>12</sup>, variou de 8 a 12%. A droga de escolha para estes casos era a combinação sulfamídicos e pirimetamina, que curava clinicamente 100% dos casos. Em 1978, um de nós (ARS) relatou o 1.º caso de resistência do *P. falciparum* a esta associação de drogas em nosso meio<sup>13</sup>.

O presente trabalho objetiva: a) relatar a resposta "in vivo" do *P. vivax* a uma associação de três drogas: cloroquina + primaquina + pirimetamina, comparando-a com a resposta ao tratamento radical em área de difícil acesso e baratear o custo do tratamento; b) conhecer o índice de resistência do *P. falciparum* em nosso meio aos 4-aminoquinoleínicos, e testar a sensibilidade atual dos sulfamídicos e pirimetamina e testar a quinina como droga alternativa.

#### MATERIAL E MÉTODOS

O experimento teve lugar na Ilha de São Luís (mapa) nos Municípios de São Luís, Ribamar e Paço do Lumiar, de onde procediam 60% dos casos. Os outros casos eram importados e procediam de vários municípios do Maranhão e 2 casos do Pará. O período compreendeu de maio a dezembro de 1981 e de janeiro a dezembro de 1982.

O diagnóstico do caso malárico obedeceu a critérios clínicos e laboratoriais. As lâminas para confirmação do caso clínico processadas pela técnica da gota espessa, coradas pelo método de Giemsa conforme utiliza a SUCAM, e analisados 100 campos microscópicos como critério para negatividade da lâmina.

O esquema terapêutico obedeceu à seguinte orientação:

##### 1) **Terapêutica para a malária por *P. vivax***

**Esquema A** — Todos os pacientes com terminação ímpar no número do tratamento do Boletim EP-309. Estes pacientes receberam drogas conforme orientação do Manual Terapêutico do Ministério da Saúde, SUCAM<sup>14</sup> (Tabela I).

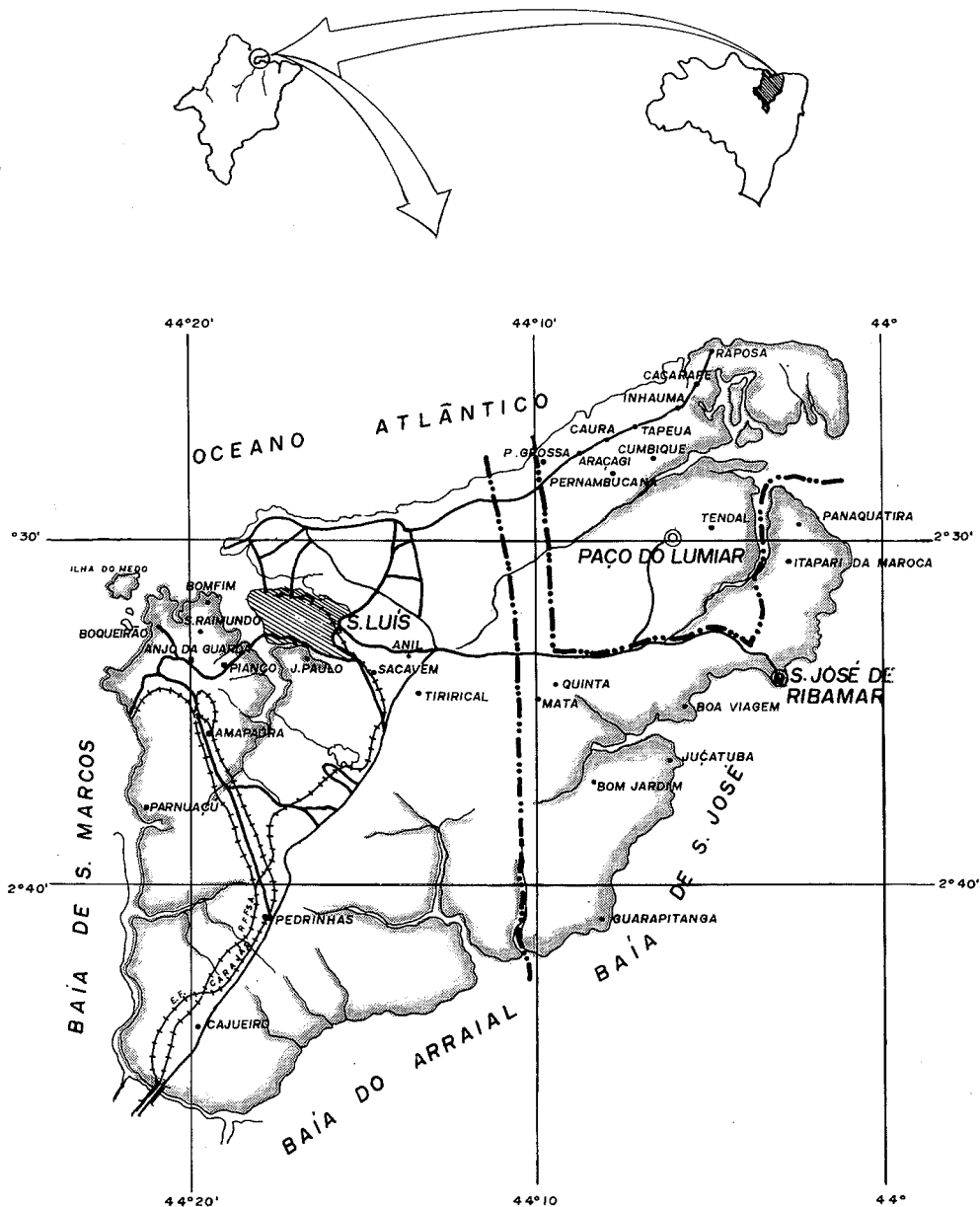
**Esquema B** — Os pacientes com terminação par no número de tratamento do Boletim EP-309. Estes pacientes receberam drogas conforme os esquemas da Tabela II. Chama-se a atenção para o fato de que neste esquema a CLOROQUINA está reduzida à metade da dose e a da PRIMAQUINA a 1/3 da dose preconizada, se se toma como padrão os indivíduos com idade acima de 15 anos.

Os pacientes com idade abaixo de 1 ano, não receberam pirimetamina.

O controle de tratamento baseou-se na cura clínica e parasitológica e a seqüência de lâminas de Verificação de Cura (LVCs) para os dois grupos foi a seguinte:

- a) primeira lâmina 24 horas após a última dose supressiva;
  - b) segunda lâmina 15 dias após e de 30 em 30 dias até completar 6 meses. Ao término das LVCs os pacientes negativos foram considerados curados.
- 2) **Terapêutica da malária por *Plasmodium falciparum***
- a) no paciente virgem de tratamento, utilizava-se a CLOROQUINA seguindo esquema do Manual Terapêutico do Ministério da Saúde, SUCAM<sup>14</sup>; Tabela III.
  - b) em caso de recidiva dentro do período de controle de tratamento, utilizava-se o esquema terapêutico contido nas Tabelas IV e V.
  - c) se o caso era importado e procedia de área endêmica e já tinha usado CLOROQUINA na dose preconizada para tratamento, ministrava-se o esquema da Tabela IV.

O controle de tratamento se baseou na cura clínica pelo desaparecimento dos sintomas e na cura parasitológica. A seqüência de Lâminas de Verificação de Cura (LVCs) obedeceu a seguinte seqüência:



### MAPA DA ILHA DE SÃO LUÍS

ESCALA. 1:267,000  
2,67 km Corresponde a 1cm

T A B E L A I  
Tratamento radical das infecções por *P. vivax*  
(Esquema de 14 dias)

Drogas, Doses e Intervalos. Grupos Etários	Cloroquina ou Amodiaquina (3 dias) (*)			Primaquina (14 dias) (**)	
	1.º dia	2.º dia	3.º dia	Dose diária comprim.	
	N.º comprim.	N.º comprim.	N.º comprim.	Adulto	Infantil
Menor de 6 meses	1/4	1/4	1/4	—	—
De 6 a 11 meses	1/2	1/2	1/2	—	1/2
De 1 a 2 anos	1	1/2	1/2	—	1/2
De 3 a 6 anos	1	1	1	—	1
De 7 a 11 anos	2	1 1/2	1 1/2	—	2
De 12 a 14 anos	3	2	2	1	—
De 15 ou mais anos	4	3	3	1	—

Fonte: SUCAM

(\*) Comprimidos com 150 mg/base

(\*\*) Comprimidos para adulto com 15 mg/base  
Comprimidos para crianças com 5 mg/base

T A B E L A II  
Tratamento da malária por *Plasmodium vivax*. Dose total para 3 dias, segundo o grupo etário  
SUCAM — UFMA 1981 — 1982

	Cloroquina (*) (mg/base)	Primaquina (*) (mg/base)	Pirimetamina (*) (mg/base)
Mais de 15 anos	750	75	100
De 10 a 14 anos	600	60	75
De 5 a 9 anos	450	45	50
De 1 a 4 anos	300	30	37,5
Mais de 6 meses	225	22,5	—
Menos de 6 meses	150	15	—

(\*) Dose total ministrada em 3 dias

T A B E L A III  
Tratamento radical das infecções por *P. falciparum*  
(Esquema em 3 dias)

Drogas, Doses e Intervalos. Grupos Etários	1.º Dia		2.º Dia		3.º Dia
	Cloroquina ou Amodiaq.*	Primaquina **		Cloroquina ou Amodiaq.	Cloroquina ou Amodiaq.
		Adulto	Infantil		
Menor de 6 meses	1/4	—	—	1/4	1/4
De 6 a 11 meses	1/2	—	1 1/2	1/2	1/2
De 1 a 2 anos	1	—	2	1/2	1/2
De 3 a 6 anos	1	1	—	1	1
De 7 a 11 anos	2	2	—	1 1/2	1 1/2
De 12 a 14 anos	3	3	—	2	2
De 15 ou mais anos	4	3	—	3	3

Fonte: SUCAM

(\*) Comprimidos com 150 mg/base

(\*\*) Comprimidos para adultos com 15 mg/base  
Comprimidos para crianças com 5 mg/base

a) primeira lâmina 24 horas após o tratamento de 3 dias e as seguintes com 7, 14, 21 e 28 dias. Ao término das LVCs os pacientes negativos eram considerados curados.

## RESULTADOS

Ocorreram na Ilha de São Luís 928 casos de malária por *P. vivax* e, durante o experi-

T A B E L A I V

Tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* resistente aos 4-amino-quinolônicos com sulfamídicos e pirimetamina. Dose total segundo o grupo etário. SUCAM-UFMA 1981-1982

Grupo etário	Sulfonamidas (*) (mg/base)	Pirimetamina (*)
De 15 anos ou mais	3.000	150
De 12 a 14 anos	2.250	125
De 7 a 11 anos	1.500	75
De 3 a 6 anos	1.250	50
De 1 a 2 anos	500	37,5
De 6 a 11 meses	375	25

(\*) Dose total ministrada em 3 dias

mento 82%, 767 casos, tiveram tratamento controlado segundo os esquemas A e B. Os casos de recaída em cada esquema foram retratados com o mesmo esquema, obtendo-se a cura. As Tabelas V e VI e os comentários correspondentes ajudam a compreender os resultados.

Na especificação dos casos controlados, dá para verificar que o total de recaídas para os dois esquemas é de aproximadamente 5%, índice aceitável, 5,6% para o esquema A e 4% para o esquema B. Chamamos a atenção para o fato de não termos casos de intolerância pa-

T A B E L A V

Total de casos de malária por *Plasmodium vivax* controlados e tratados com esquema A e esquema B na Ilha de São Luís. SUCAM/UFMA 1981/1982

Tipo de resposta Esquema terapêutico	Total		Curados		Recaídas	
	de casos	(%)		(%)		(%)
Esquema A (Cl + Pr) 14 dias	352	100	332	94,4	20	5,6
Esquema B (Cl + Pr + Pir) 3 dias	415	100	339	96,0	16	4,0
Total	767	100	731	95,2	36	4,8

T A B E L A VI

Total de casos de malária por *Plasmodium falciparum* controlados e tratados e sua recrudescência segundo os esquemas terapêuticos, na Ilha de São Luís, SUCAM/UFMA — 1981/82

Tipo de resposta Esquemas terapêuticos	Total		Recrudescência	
	de tratamentos	(%)		(%)
Cloroquina	261	100	67	25
Sulfa + Pirimetamina	67	100	17	16
Quinina	11	100	0	0
Total	339	100	84	23

ra nenhum dos esquemas, e que estes foram observados detalhadamente, tendo em praticamente 100% dos pacientes regredidos os sintomas tais como febre e cefaléia nas primeiras 72 horas de observação.

*Plasmodium falciparum* concorreu com 325 casos e durante o experimento 80% dos casos, 261 tiveram tratamento controlado, segundo especificação da Tabela VI. De 67 pacientes que recrudesceram com CLOROQUINA, durante 3 dias, 85% a resistência foi do Tipo I, 10% do Tipo II e 5% do Tipo III. A droga de escolha para retratamento destes

pacientes foi SULFA + PIRIMETAMINA. Nos 11 pacientes que não responderam a estas drogas utilizamos QUININA na dose de 30 mg/kg/dia dividida em 3 tomadas durante 10 dias, obtendo-se cura completa. Em todos os esquemas fazia-se uso de PRIMAQUINA como gametocitocida.

O percentual de recrudescência para os esquemas foi de 25% para os pacientes tratados com CLOROQUINA, 16% para os tratados com a associação SULFA + PIRIMETAMINA. Estão incluídos nesta casuística 3 casos de malária induzida pós-transfusão com

sangue total e 2 casos com malária cerebral em pacientes procedentes do garimpo de Serra Pelada, no Estado do Pará, que haviam recebido elevadas doses de cloroquina e Fansidar durante 8 dias e se submeteram ao tratamento com quinina.

Durante o experimento ocorreu 1 óbito em paciente com malária cerebral (terça maligna). Observou-se no período de estudos uma diminuição substancial dos casos autóctones, principalmente nos Municípios de Ribamar e Paço do Lumiar.

### COMENTÁRIOS E DISCUSSÃO

Em trabalhos anteriores encaminhados ao Ministério da Saúde (SUCAM) faz-se referência que em nosso meio a associação CLOROQUINA + PRIMAQUINA, na terapêutica do *P. vivax*, apresenta índices de recaídas variáveis em torno de 5 a 10%; o *P. falciparum* recrudescia com esse mesmo esquema em taxas em torno de 15 a 20%.

O estudo atual feito nos anos de 1981 e 1982, demonstram inequivocamente índices de cura de 94% para o esquema A (CLOROQUINA + PRIMAQUINA), e 96% para o esquema B (CLOROQUINA + PRIMAQUINA + PIRIMETAMINA) proposto neste experimento, demonstrando uma certa tendência a estabilidade no Esquema A e promissoras possibilidades para o Esquema B, no tratamento da malária por *P. vivax*.

As considerações seguintes sobre as drogas antimaláricas empregadas neste estudo, têm o objetivo de referendar o seu uso, não se discutindo, por exemplo, a importância dos 8-amino-quinoleínicos, principalmente de seu maior representante, a PRIMAQUINA. É a única droga capaz de destruir os gametócitos do *P. falciparum*, e segundo ALVARADO<sup>2</sup>, uma só dose de 15 a 45 mg é capaz de evitar a esporogonia em mosquitos, embora para BRUCE-CHWATT<sup>3</sup>, não se deva usar com esta finalidade.

Tem atividade sobre a fase pré-eritrocítica do *P. falciparum* e *P. vivax*, podendo ser utilizado como profilático causal, embora a sua principal indicação seja nas formas exoeritrocíticas secundárias do *P. vivax*, evitando as

recaídas por esse plasmódio, portanto, proporcionando a cura radical.

Um dos fatos que nos levaram a fazer este experimento, foi o tempo de tratamento com esta droga, pois sabe-se que é variável de acordo com a cepa empregada. Em 1958, RAMAKRISHMAN comunicou a PAMPANA<sup>7</sup> que empregando a PRIMAQUINA durante 5 dias logrou curar 99% de indivíduos infectados com cepa nativa. Na Índia e no Ceilão, o tratamento radical se faz com 5 dias, com 15 mg por dia, sendo que as taxas de recaídas não excederam a 5%. Seu uso combinado à CLOROQUINA aproveita a potente ação esquisonticida sanguínea desta droga, que é indicada para combate aos ataques agudos, e visa exclusivamente as fases eritrocíticas, que em nosso meio, atuam em 100% dos casos de malária por *P. vivax*.

Alguns Autores citam o sinergismo de ação existente entre a PRIMAQUINA e PIRIMETAMINA. SOBERON & col., comunicaram em 1957 à *Gac. Med. Mex.* 87:659, citado em PAMPANA<sup>7</sup> que o tratamento de uma só dose com PIRIMETAMINA (75 mg) e PRIMAQUINA (30mg) tornam negativos 96% dos casos de malária por *P. vivax* e 91% de malária por *P. falciparum* em adulto, em 96 horas. É fácil compreender que se essas drogas têm efeitos potencializados, mas são de baixo poder esquizonticida sanguíneo e não apresentam antagonismo de ação com os 4-amino-quinoleínicos (CLOROQUINA, AMODIAQUINA), elas poderiam ser melhor empregadas em combinação com estas drogas. É o que se fez na Ilha de São Luís, procurando por em prática recomendações da SUCAM (embora se fizesse algumas modificações posológicas no esquema proposto) baseado também em outras experiências realizadas dentro e fora do país<sup>5,16</sup>. Além dos promissores resultados obtidos com o sinergismo de três drogas que, à semelhança de outras associações antimicrobianas impedem o desenvolvimento de resistência<sup>12</sup>, EVANDRO MACHADO DE MELO<sup>5</sup>, epidemiologista da SUCAM, em minucioso trabalho realizado nos anos de 1976 e 1977 comparou os custos de tratamento, sendo o esquema de 3 dias 40% mais barato do que o de 14 dias.

A PIRIMETAMINA exerce ação esquisonticida sanguínea, mas não é utilizada no trata-

mento das crises maláricas pois seu efeito é muito lento. Seu maior valor quimioterápico se faz na profilaxia causal da infecção por *P. falciparum* e *P. vivax*. Não é gametocitocida mas apresenta efeito esporonticida. Devido ao seu mecanismo de ação que é inibir a enzima hidrofolino-redutase, portanto, um antifólico de ação lenta<sup>3</sup>, parece que seu uso isoladamente induz determinadas cepas de *P. falciparum* a desenvolver resistência com certa rapidez. Seu emprego combinado aos sulfamídicos é valioso na terapêutica do *P. falciparum* resistente aos 4-amino-quinoleínicos desde que MOORE & LANIER<sup>6</sup>, RODRIGUES DA SILVA<sup>11</sup> e D.C. RODRIGUES<sup>9</sup> no início da década de 60 fizeram esta constatação. Também o emprego desta associação reduz a taxa de aparecimento de cepas resistentes, embora haja relação de resistência a essa associação<sup>1, 4,8,10</sup>, chegando em nosso meio a taxas de 16%. Quanto às taxas de resistência do *P. falciparum* à CLOROQUINA, neste estudo, é de 25%.

Diante de dificuldades operacionais que ocorrem em nosso meio, no tratamento da malária, e, que não deve ser diferente em outras áreas malarígenas do país, sugerimos:

- A — A terapêutica para o *P. vivax* de acordo com o que foi observado, deve obedecer a critérios de facilidade e custo de tratamento, uma vez que ocorre boa resposta aos esquemas empregados. A nosso ver, a SUCAM deveria adotar o Esquema B, aqui empregado;
- B — A terapêutica para o *P. vivax* com cloroquina (3 dias) e primaquina (5 dias), após estudos bem controlados, poderá vir a ser o tratamento mais eficaz e de mais baixo custo;
- C — Deve-se buscar esquemas alternativos para a terapêutica da malária por *P. falciparum* resistente aos 4-amino-quinoleínicos, uma vez que aumenta a resistência ao tratamento com sulfamídicos e pirimetamina. A quinina, isolada ou associada à pirimetamina, podem, no momento, em nosso meio, constituir-se na droga de escolha.

#### SUMMARY

Response of human *Plasmodium* to antimalarial Drugs in S. Luis, Maranhão State, Brazil.

The Authors studied the response of human PLASMODIUM "in vivo" to antimalarial drugs in São Luís, Maranhão State, Brazil, during the years of 1981 and 1982. In the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria was shown that 25.9% presented resistance to chloroquine and 16% to the association sulfonamide and pyrimethamine. With *Plasmodium vivax* it was found that effectiveness was 94.4% and 96% for both regimens of treatment.

Finally the Authors suggest the use of the association chloroquine, primaquine and pyrimethamine in a three days scheme for better and low cost treatment. Also the associations sulfonamide, pyrimethamine and quinine as an alternative treatment for *Plasmodium falciparum* resistant to 4-amino-quinolines.

#### AGRADECIMENTOS

Queremos agradecer o dedicado esforço da comunidade de Inhauma, localidade do Município de Paço do Lumiar, pela expressiva colaboração nos trabalhos de controle da malária em sua localidade.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALECRIM, M. das G. C.; ALECRIM, W. D.; ALBUQUERQUE, B. C. de; DOURADO, H. V. & WANSSA, M. do C. — Resistência do *Plasmodium falciparum* na Amazônia Brasileira à associação Sulfadoxina mais Pirimetamina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24 (Supl. 6): 44-47, 1982.
2. ALVARADO, C. A. — Situacion de la lucha antimalarica en las Americas (V informe). *Of. Sanit. Panamer.*, Washington (mimeografado) 1956.
3. BRUCE-CHWATT, L. J. — The role of drugs in a Malaria Program. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 21: 731-735, 1972.
4. DOURADO, H. V. — Simpósio sobre Malária na Amazônia. I Regional da SBPC em São Luís do Maranhão, Março de 1983.
5. MACHADO MELO, J. E. — Tratamento da malária com uma Associação de Três Drogas na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil. *Rev. Brasil. Malariol. Doenças Trop.* 33: 75-85, 1981.
6. MOORE, D. V. & LANIER, J. E. — Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to Chloroquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 10: 5-9, 1961.

7. PAMPANA, E. — Erradicación de la Malaria. Centro Regional de Ayuda Técnica. Mexico 1966.
8. REYES, S. — Infecções maláricas por *Plasmodium falciparum* Resistente ao tratamento com Cloroquina. Situação no Brasil (1960-1981). *Rev. Brasil. Malariol. Doenças Trop.* 33: 109-130, 1981.
9. RODRIGUES, D. C. — Casos de malária por *Plasmodium falciparum* resistentes ao tratamento com Cloroquina. *Arq. Hig. Saúde Públ.* 26: 231-235, 1961.
10. RUMANS, L. M.; DENNIS, D. T. & ATOMODEDJONOS, S. — Fansidar Resistent Falciparum Malaria in Indonesia. *Lancet* 1: 580-581, 1979.
11. SILVA, J. R. da & LOPES, P. F. A. — Chloroquine Resistance in *Plasmodium falciparum* in Brazil. *Rev. Bras. Malariol. Doenças trop.* 16: 301-310, 1964.
12. SILVA, A. R. da — Malária, Estudo Clínico e Epidemiológico na Recente Colonização Agrícola de Buri-ticupu, no Estado do Maranhão. [Tese]. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1975, 113 pgs.
13. SILVA, A. R. da — Sobre a Tendência da Resistência do *Plasmodium falciparum*, no Estado do Maranhão. Resumos XIV Cong. Soc. Brasil. Med. Trop. 1978, pág. 197.
14. SUPERINTENDÊNCIA DAS CAMPANHAS DE SAÚDE PÚBLICA (SUCAM) — Manual de Terapêutica da Malária. Brasília, 1982, 82 pp.
15. TENEBBAUM, M. J. & KAPLAN, M. H. — Simpósio sobre Terapia Antimicrobiana (in Clínicas Médicas Norte Americana) 1: 19-26, 1982.
16. VARGAS, C. F. — Informe preliminar sobre el tratamiento del Paludismo con una Asociación de Tres Drogas. Serviço Nacional de Erradicación de la Malaria. Colombia, 1964. Doc. Mimeografado, 12 pg.

Recebido para publicação em 14/7/1983.