

TRATAMENTO DA MALÁRIA

UNITERMOS: Malária, tratamento.



Marcos Boulos *

I) INTRODUÇÃO

Malária, protozoose prevalente em ampla área do mundo, assume características de endemicidade em regiões de matas, onde o vetor e o homem infectado estão presentes, ao lado da má aplicação dos poucos recursos dirigidos para programas de saúde.

No Brasil, a malária teve um período inicial de expansão, onde com a exceção do Rio Grande do Sul, todos os estados tinham transmissão ativa. Posteriormente, com a introdução do DDT rotineiramente na profilaxia, ao lado da extensa derrubada de matas e o uso indiscriminado da quimioprofilaxia, houve diminuição das áreas de transmissão ao ponto de alguns anos para cá a malária assumir caráter endêmico apenas em áreas da Amazônia.

Mais recentemente, com a tentativa de desenvolvimento da Amazônia através de polos de expansão agropecuária, construção de usinas hidroelétricas, a descoberta de ouro na região, somados ao aparecimento de cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, fez com que aumentasse o número de casos de malária em toda a Amazônia.

No ano de 1978 tivemos aproximadamente 120.000 casos de malária em todo o Brasil, esse número foi de 140.000 e 160.000 nos dois anos subsequentes, preocupando em muito os órgãos de saúde responsáveis pelo seu controle.

Por outro lado, o encontro de resistência da "malária falciparum" a vários quimioterápicos tornou o tratamento desse tipo de malária de difícil abordagem diante das nem sempre muitas alternativas disponíveis.

Procurarei esquematizar aqui os esquemas clássicos de tratamento e posteriormente comentar as alternativas no caso da malária falciparum supostamente resistente. Inicialmente abordarei a classificação dos anti-maláricos.

II) CLASSIFICAÇÃO DOS ANTI-MALÁRICOS

A) Segundo o estágio que agem

1. Esquizonticidas sanguíneos

— Ação rápida: — aminoalcoois (quinina), 9-aminoacridinas (mepacrina), e as 4-aminoquinolinas (cloroquina).

— Ação lenta: — inibidores da síntese do ácido fólico (sulfas, sulfonas, derivados pirimidínicos — pirimetamina, trimetoprim —, tiazínicos, e biguanídicos).

2. Esquizonticidas teciduais
8-aminoquinolinas (primaquina).
3. Gametocitidas
8-aminoquinolinas (primaquina).

4. Esporonticidas
8-aminoquinolinas (primaquina), inibidores da síntese do ácido fólico (pirimidínicos e biguanídicos).

B) Segundo os resultados

1. Cura clínica

Obtida pela interrupção do ciclo eritrocítico, ou seja, pelo uso dos esquizonticidas sanguíneos.

2. Cura radical

Obtida pela interrupção do ciclo eritrocítico no caso de infecção pelo *P. falciparum*, e do ciclo eritrocítico e exoeritrocítico no caso de infecção pelo *P. vivax*. A interrupção do ciclo eritrocítico é obtida com os esquizonticidas teciduais.

3. Efeito profilático

Obtido com os esquizonticidas sanguíneos.

C) Classificação química

1. Alcalóides da quina

Temos nesse grupo a quinina (sulfato e cloridrato) e as quinidinas (em desuso para a malária).

Formam seletivamente complexos com o ADN do parasito.

É miocárdiotóxico quando utilizado em grande quantidade. O seu uso como profilático por tempo prolongado tem sido associado ao aparecimento da febre hemoglobinúrica.

É utilizado principalmente nos casos de infecção por *P. falciparum* resistente à cloroquina, ou nos casos de evolução grave.

2. Acridinas

O principal representante desse grupo é a mepacrina, que atua inibindo a síntese de ácidos nucleicos.

Não é utilizado.

3. 8-aminoquinolinas

Pertencem a esse grupo a primaquina e a quinocida (não disponível).

Atuam interagindo com os ácidos nucleicos, interferindo na síntese e função dos mesmos.

Tem como principal efeito adverso o de causar hemólise intravascular em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

4. 4-aminoquinolinas

São os principais componentes desse grupo a cloroquina (aralen, nivaquina, avaclor, resoquin), e a amodiaquina (camoquina).

Inibem a biossíntese do ADN do plasmódio formando complexo com ele.

As 4-aminoquinolinas encontram-se ligadas a proteínas plasmáticas, ácidos nucleicos e a melanina, tornando-se necessário a administração de dose inicial duas vezes maior que a de manutenção, com isso promove-se a saturação dos tecidos nos quais se ligam e após alcançam concentração terapêutica.

Tem como efeitos adversos a indução de resistência, distúrbios gastro-intestinais, estímulos do SNC, e pode causar retinopatia.

5. Pírimidinas

Temos aqui a pirimetamina e o trimetoprim.

Interferem no metabolismo do ácido fólico; no entanto se liga 100 a 1.000 vezes mais fortemente à dehidrofolato redutase do plasmódio que a dos mamíferos.

A associação de pirimidinas com sulfas e sulfonas tem duas vantagens:

a) promove duplo bloqueio na via metabólica do ácido fólico;

b) a existência de dois pontos de inibição exige que o parasito potencialmente resistente seja capaz de reverter o bloqueio em ambos os sítios.

A pirimetamina em altas doses pode causar anemia megaloblástica, e o trimetoprim náuseas e vômitos. Não se deve dar pirimidinas na gestação.

6. Biguanidas

Fazem parte desse grupo a proguanila (paludrim) e a cloroproguanila (lapudrim).

Induzem a alterações no desenvolvimento do parasito no mosquito, bloqueando os passos iniciais da esquizogonia.

7. Triazinas

O camolar age inibindo a dehidrofolato redutase. É injetável e de rápida eliminação, não sendo por isso utilizado.

8. Sulfas e sulfonas

Temos aqui a sulfadiazina, sulfapirazina, sulfametoxipiridazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfalene, sulfisoxazol e sulfametoxazol.

Agem a nível molecular na biossíntese do ácido fólico dos parasitos, mediante antagonismo com o PABA.

Tem como principais efeitos adversos a indução de resistência, cristalúria, hipersensibilidade e discrasia sanguínea.

9. Outros amonoalcoois

Mefloquina: — tem efeito aditivo com a pirimetamina, sulfafenasol ou primaquina.

É 100 vezes mais potente que a quinina, porém quando utilizada isoladamente induz a resistência.

10. Antibióticos

Os derivados da tetraciclina tem ação contra infecção pelo *P. falciparum*, sendo utilizado como alternativa na abordagem dessa infecção.

III) TRATAMENTO DA MALÁRIA EM NÃO IMUNES

A) Infecções sensíveis às drogas disponíveis

A droga de escolha para o tratamento de um ataque agudo de malária devido a qualquer espécie, é a cloroquina. A quinina deve ser reservada para indivíduos gravemente enfermos.

A dose de cloroquina para adultos é de 600 mg como dose de ataque, seguido por 300 mg após 6, 24, e 48 horas após a dose de ataque.

A quinina é dada, nos casos graves, por via intravenosa, sob a forma de cloridrato, em 500 ml de solução salina por um período de 4 horas, podendo ser dado a cada 8 horas.

Nos casos de malária falciparum grave, deve ser dada terapêutica de suporte para corrigir os distúrbios hidroeletrólíticos. Atentar para a possibilidade de diálise (se possível hemodiálise) nos casos de insuficiência renal, e assistência ventilatória na evidência de insuficiência respiratória.

Para a cura radical da malária vivax, é necessário, além da cloroquina, a administração de primaquina (esquizonticida tecidual), na dosagem de 15 mg/dia (para adultos), durante 14 dias, iniciando-se no terceiro dia de tratamento.

B) Infecções por *P. falciparum* resistente à cloroquina

Combinações de sulfonamida com antifolato são geralmente eficazes no tratamento de infecção aguda não complicada causada por cepa de *P. falciparum* resistente à cloroquina (tem sido descrito em nosso meio cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina que também são resistentes a essa associação).

A dose de sulfadoxina-pirimetamina oral, que é a melhor combinação relatada, é de 3 cápsulas administradas em 24 horas. Alguns autores recomendam começar o tratamento com sulfato de quinina, 540 mg base (2 cápsulas), dados a cada 8 horas, por 2 ou 3 dias, seguidos por sulfadoxina-pirimetamina.

Se houver gravidade, necessitando portanto de terapêutica parenteral, o tratamento de escolha é o cloridrato de quinina, como descrito anteriormente, seguido por sulfato de quinina e da associação sulfadoxina-pirimetamina.

Se houver história de hipersensibilidade à sulfa, o tratamento deverá iniciar com quinina por 2 ou 3 dias seguidos por 7 dias de hidrocloreto de tetraciclina (1-2 g/dia), ou doxiciclina (0,2 g/dia) ou minociclina (0,1-0,4 g/dia).

O uso de mefloquina (hidrocloreto), na dose única de 1,5 g levou a cura radical vários pacientes com malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina. Porém já se conhece cepas de *P. falciparum* resistentes à mefloquina.

Um esquema para a utilização de mefloquina recomendado é de iniciar com quinina, seguido por dose única de mefloquina.

Um grama de mefloquina em dose única ou dividida em duas vezes, manteve efeito profilático contra a malária por período de 1 mês.

IV) TRATAMENTO DA MALÁRIA EM SEMI-IMUNES

A) Infecção sensíveis às drogas disponíveis

O esquema recomendado é cloroquina ou amidaquina na dosagem de 600 mg base em dose única.

Além disso, é necessário para a malária vivax a administração de primaquina. Os esquemas de primaquina

variam desde 15 mg/dia durante 5 dias (10% de recaídas), até o esquema habitual de 15 mg/dia durante 14 dias.

B) Infecções por *P. falciparum* resistentes à clo-roquina

O esquema aqui deve ser semelhante ao empregado ao paciente não imune.

Adicionalmente deve-se administrar 45 mg de primaquina em dose única como gametocitocida, para não permitir a disseminação da cepa.

REFERÊNCIAS

1. Alecrim, M. G. C. — Estudo da resistência do *P. falciparum* às drogas anti-maláricas in vivo e in vitro na Amazônia — Tese de Mestrado, Brasília, 1981.
2. Clyde, D. F. — Treatment of drug-resistant malaria in man — Bull WHO, 50: 243-249, 1974.
3. Ferreira, E. — Quimioterapia da malária — EDUSP, 1981 (prelo).
4. Peters, W. — Chemotherapy of malaria — Academic Press, New York, 1980.
5. Rieckmann, K. H. & Lopes-Antuñano, F. J. — Chloroquine resistance of *P. falciparum* in Brasil detected by a simple in vitro method — Bull WHO, 45: 157-167, 1971.
6. SUCAM — dados da malária no Brasil — 1981.

