

NOTAS E INFORMAÇÕES/NOTES AND INFORMATION

RESISTÊNCIA DO *PLASMODIUM FALCIPARUM* AO FANSIDAR, QUININA E TETRACICLINA*

Fernando Hélio Alencar **
José João Ferraroni **
Roger Shrimpton **

ALENCAR, F. H. et al. Resistência do *Plasmodium falciparum* ao fansidar, quinina e tetraciclina. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 16:299-302, 1982.

RESUMO: Descreve-se pela primeira vez uma cepa amazônica de *Plasmodium falciparum* resistente ao Fansidar (pirimetamina mais sulfadoxina) e quinino mais tetraciclina simultaneamente. O paciente, com 13 anos de idade, residia há cinco anos em Ariquemes, Estado de Rondônia, na Amazônia brasileira. A infecção foi curada com dose elevada de cloroquina administrada em dose única intravenosa (IV). É evidenciado o alto valor da cloroquina na cura da malária *falciparum* resistente, quando administrada em doses maiores que as usadas nos esquemas convencionais de tratamento.

UNTERMOS: *Plasmodium falciparum*. Malaria, tratamento.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de resistência do *Plasmodium falciparum* às drogas antimaláricas clássicas é muito bem conhecido na literatura^{14,19}. Com o aparecimento de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina em 1960^{11,12} e a rápida dispersão de cepas resistentes nas áreas malarígenas da Ásia^{2,4}, Américas^{8,15} e África¹⁰, a pesquisa para o encontro de novas drogas antimaláricas foi substancialmente intensificada. Em 1976, a Organização Mundial da Saúde⁹ recomendou o Fansidar^R como a droga de eleição para a profilaxia e terapêutica das cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina. Desde então essa combinação de droga foi e está

sendo usada em larga escala nas regiões malarígenas, onde alguns casos de resistência já têm sido descritos^{3,6,15}, bem como a resistência à quinina que foi descrita há muito tempo¹³. Entretanto, não se encontrou na literatura nenhuma referência à resistência dos parasitas da malária às tetraciclina.

Neste trabalho é descrito um caso de malária *Plasmodium falciparum* resistente in vivo ao Fansidar^R e ao quinino mais tetraciclina onde a infecção foi curada utilizando doses elevadas de cloroquina por via intravenosa (IV) num curto período de tempo.

* Realizado com auxílio financeiro do Projeto INPA/SUCAM do Governo do Estado de Rondônia.

** Do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia — INPA — Caixa Postal 478 — 69000 — Manaus, AM — Brasil.

Descrição do caso

O paciente feminino RSR, originalmente de uma área não malarígena, 13 anos de idade, vivia no município de Ariquemes há cinco anos. Esta foi a décima infecção malárica que o paciente experimentou durante os cinco anos de residência nesse município. A penúltima infecção ocorreu há 87 dias antes desta e foi causada por *Plasmodium falciparum*. O paciente tem feito uso constante de preventivo usando cloroquina (sic).

No dia 8/fev./1982 o paciente foi diagnosticado como sendo portador de infecção malárica por *Plasmodium falciparum* apresentando 3.400 parasitas/ml de sangue, sendo tratada a infecção no mesmo dia com 20 mg/kg/peso de sulfadoxina e 1 mg/kg/peso de pirimetamina em associação (Fansidar[®]), via oral, em dose única. No quarto dia de tratamento houve o desaparecimento do parasita no sangue periférico (Tabela). No sexto dia de infecção administraram-se 45 mg de primaquina via oral em dose única. No nono dia do início do tratamento houve reaparecimento da parasitemia periférica (1.400 parasitas/ml de sangue). Nessa ocasião foi administrado quinino 30 mg/kg/dia distribuídos em três doses orais e mantidos por dois dias consecutivos. Ao mesmo tempo iniciou-se a administração de tetraciclina com 30 mg/kg/dia, via oral, em 4 doses diárias, por 7 dias. Três dias após a administração deste esquema terapêutico nenhum parasita assexuado foi observado no sangue periférico (Tabela). No oitavo dia, após administração do quinino e tetraciclina, houve o reaparecimento dos parasitas na circulação periférica (Tabela). O paciente foi hospitalizado e recebeu administração de cloroquina com 15 mg/kg/peso dissolvida em 200 ml de solução fisiológica e administrado IV no período de 60 min. No terceiro dia deste tratamento não se encontrou parasitas assexuados na hemoscopia (Tabela). O sangue periférico deste paciente foi examinado para hematozoários por 30 dias consecutivos a

partir do terceiro dia deste tratamento e não se evidenciou formas assexuadas do parasita.

DISCUSSÃO

A malária é ainda uma das enfermidades mais prevalentes no mundo atual, afetando aproximadamente 200 milhões de indivíduos localizados nas regiões tropicais e sub-tropicais dos países em desenvolvimento²⁰. Na ausência de uma vacina efetiva contra a malária, a quimioprofilaxia e a quimioterapia são atualmente as únicas armas capazes de controlar e combater os parasitas da malária. Assim sendo, o desenvolvimento de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes às drogas é um grande obstáculo ao combate e controle desta protozoose.

Desde 1961 tem-se conhecimento da existência de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes às cloroquinas na Amazônia brasileira¹⁷, o que, posteriormente, tem sido confirmado por outros pesquisadores^{5,7,8,15}. A existência de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à pirimetamina e sulfadoxina também tem sido descritas no Brasil^{1,6}. Todavia, não há referências da existência de cepas amazônicas de *Plasmodium falciparum* resistentes à quinina e tetraciclina.

Torna-se bastante difícil se caracterizar uma cepa de *Plasmodium falciparum* resistente *in vivo* a uma droga numa área endêmica de malária com um alto nível de transmissibilidade, como o que ocorre em Ariquemes. Neste caso, as características descritas anteriormente sugerem que a referida cepa seja resistente às drogas mencionadas. Um aspecto importante é o fato de que o paciente recebeu primaquina no sexto dia de infecção (Tabela), o que provavelmente impediu o ciclo hepático de uma nova inoculação de esporozoítos, que por ventura tenha ocorrido nos dias subsequentes ao primeiro tratamento. Além disso, é descrito na literatura que o ciclo exoeritrocítico dos plasmódios é interrompido pela ação de derivados de tetraciclina¹⁶. Como este

paciente fez uso de tetraciclina por sete dias consecutivos, durante o segundo esquema terapêutico (Tabela), seria pouco provável um ciclo hepático completo por inoculação de novos esporozoítos. Toda medicação foi administrada sob supervisão

médica direta. Assim sendo, estes dados sugerem a possibilidade de que esta cepa seja realmente resistente.

Baseando-se na história clínica pregressa do paciente, não foi feito inicialmente o esquema clássico de cloroquina devido à

T A B E L A

Comportamento de um caso de malária falciparum resistente ao Fansidar R, quinina e tetraciclina no Município de Ariquemes, Estado de Rondônia.

Droga	Fansidar oral					Tetraciclina e quinina, oral					Cloroquina intravenosa	
Dias												
Pós-infecção	0	2	4	6 ¹	8	10	12	14	16	18	20	21...50
Parasitemia	+	+ ²	- ³	-	-	+	+	-	-	+	+	- -

1 = Neste dia o paciente recebeu primaquina.

2 = Positivo.

3 = Negativo.

informação de ter sido feito regularmente, a profilaxia com cloroquina, supondo-se, desta maneira, que a cepa já estava resistente à cloroquina. Não deve ser esquecido, no entanto, que existe a possibilidade, embora remota, de que esta cepa de *Plasmodium falciparum* fosse suscetível à cloroquina mesmo em doses normais, no caso das informações do paciente e de seus familiares estarem incorretas.

Maior atenção deve ser dada à cloroquina pelo pessoal engajado em saúde pública, assim como pelos médicos envolvidos em

tratamento de malária. Apesar de existir cepas de plasmódios resistentes a esta droga, o uso de doses acima das convencionais poderá ser de grande valor nos casos de *Plasmodium falciparum* resistentes às várias drogas. Além disso, a cloroquina é de baixo custo e uma das menos tóxicas entre as drogas antimaláricas.

AGRADECIMENTOS

Ao José Marinho Correa e Elcy Israel dos Santos do INPA e José Romildo Marques da SUCAM, pela assistência técnica.

ALENCAR, F. H. et al. [Resistance of *Plasmodium falciparum* to fansidar, quinine and tetracycline]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 16:299-302, 1982.

ABSTRACT: For the first time an Amazonian strain of *Plasmodium falciparum* resistant to Fansidar[®] (pyrimethamine + sulfadoxine) and quinine + tetracycline, taken sequentially is described. This case involves a female patient 13 years old, living for five years in Ariquemes County, State of Rondônia, in the Brazilian Amazon. The infection was cured with a single high dose of chloroquine administered intravenously. The authors point out the high value of chloroquine in treating falciparum-resistant malaria, especially when given in higher doses than the standard one used for malaria therapy.

UNITERMS: *Plasmodium falciparum*. Malaria, treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA NETTO, J.C. de; OLIVEIRA, G.S.C. de & SAMPAIO, J.A.A. Resistência do *Plasmodium falciparum* à associação sulfamídicos-antifolínicos na região Centro-Oeste do Brasil: dados referentes ao estudo de 104 casos. *Rev. Patol. trop.*, 1:385-93, 1972.
2. CLYDE, D.F.; LAING, N. & TIN, F. Resistance to chloroquine of *Plasmodium falciparum* from Burma. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 66:369-70, 1972.
3. DARLOW, B.; VRBOVA, H.; STACE, J.; HEYHOOD, P. & AALPERS, M. Fansidar-resistant falciparum malaria in Papua New Guinea. *Lancet*, 2:1243, 1980.
4. DEGOWIN, R.L. & POWELL, R.D. Drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum* from Malaya. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 14:519-28, 1965.
5. FERRARONI, J.J. & HAYES, J. Drug-resistant falciparum malaria among the Mayongong Indians in the Brazilian Amazon. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 28:909-11, 1979.
6. FERRARONI, J.J.; HAYES, J. & SPEER, C.A. Successful treatment by minocycline of a chloroquine and fansidar (pyrimethamine + sulfadoxine) — resistant case of falciparum malaria in the Brazilian Amazon. [enviado para publicação *J. trop. Med. Hyg.*]
7. FERRARONI, J.J.; WAKI, S. & SUZUKI, M. Resistência do *Plasmodium falciparum* às cloroquinas no Estado do Amazonas detectada pelo método in vitro. *Acta amazon.*, 7:147-8, 1977.
8. FERRARONI, J.J.; SPEER, C.A.; HAYES, J. & SUZUKI, M. Prevalence of chloroquine-resistant falciparum malaria in the Brazilian Amazon. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 30:526-30, 1981.
9. INFORMATION on malaria risk for international travelers. *Wkly epidemiol. Rec.*, 51:181-200, 1976.
10. KEAN, B.H. Chloroquine-resistant falciparum malaria from Africa. *J. Amer. med. Ass.*, 241:395-6, 1979.
11. MABERTI, S. Desarrollo de resistencia a la pyrimetamine, presentación de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela. *Arch. venez. Med. trop.*, 3:239-59, 1960.
12. MOORE, D.V. & LANIER, T.E. Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 10:5-9, 1961.
13. NEIVA, A. Formação de raça do hematozoário do impaludismo resistente a quinina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2:131-40, 1910.
14. PETERS, W. Drug resistance in malaria: a perspective. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 63:25-40, 1969.
15. RIECKMANN, K.H. & LOPEZ-ANTUNANO, F.J. Chloroquine resistance of *Plasmodium falciparum* in Brazil detected by a simple in vitro method. *Bull. Wld Hlth Org.*, 45:157-67, 1971.
16. RIECKMANN, K.H.; WILLERSON, W.D.; CARSON, P.E. & FRISCHER, H. Effects of tetracycline against drug-resistant falciparum malaria. *Proc. Helminthol. Soc. Washington*, 39(sp. issue):339-47, 1972.
17. RODRIGUES, D.C. Casos de malária por *Plasmodium falciparum* resistentes ao tratamento pela cloroquina. *Arq. Hig. Saúde públ.*, 26:231-5, 1961.
18. RUMANS, L.M.; DENNIS, D.T. & ATMEDJONOS, S. Fansidar-resistant falciparum malaria in Indonesia. *Lancet*, 2:580-1, 1979.
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific Group on the Chemotherapy of Malaria and Resistance to Anti-malarials. Geneva, 1972. *Report*. Geneva, 1973. (Techn. Rep. Ser., 529).
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Special program for research and training in tropical diseases: malaria*. Geneva, 1976 (Number 76.6).

Recebido para publicação em 19/05/1982

Aprovado para publicação em 28/06/1982

ERRATA

REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA, 16(5), 1982

p. 299 - Primeira nota de rodapé

Onde se lê: Realizado com auxílio financeiro do Projeto
INPA/SUCAM...

Leia-se: Realizado com auxílio do Projeto Malária no Estado
de Rondônia.

O arquivo disponível sofreu correções conforme ERRATA publicada no Volume 16 Número 5 da revista.