

TRATAMENTO DE 75 PACIENTES PORTADORES DE MALÁRIA PELO *P. FALCIPARUM*, EM PORTO VELHO (RO), COM MEFLOQUINA.

João Barberino Santos e Aluizio Prata

Foi avaliada a resposta terapêutica em 75 doentes com malária pelo P. falciparum, em Porto Velho – Rondônia, tratados com mefloquina nas doses de 1250, 1000 e 750 mg. Não houve diferença significativa nos resultados obtidos nos três grupos. Até o terceiro dia de tratamento, a febre desapareceu em 76,0% dos casos. A parasitemia negativou-se em 68,0% dos pacientes nos 3 primeiros dias após o início do tratamento, em 24,0% no quarto dia e em 5,3% no quinto. Havia um doente positivo no sexto dia e outro no sétimo. Nenhum paciente apresentou trofozoito no período de seguimento de 7 a 28 dias. Não houve modificações do quadro hematológico, exceto por um incremento da taxa de reticulócitos em 76,0%. As alterações bioquímicas registradas no seguimento dos doentes constaram de elevação da desidrogenase lática (28,0%) e, da fosfatase alcalina (41,3%). As reações colaterais foram discretas e infreqüentes; em 72,0% dos tratados não se constatou nenhum efeito secundário. Não se verificou nenhum caso de recidiva. A mefloquina revelou-se eficaz e bem tolerada no tratamento da malária no Estado de Rondônia.

Palavras-chaves: Malária. Mefloquina. Tratamento.

A resistência medicamentosa dos parasitos do paludismo humano configura um sério obstáculo clínico e um dos maiores entraves à erradicação e ao controle da endemia em várias regiões dos trópicos. A questão continua crescente nas áreas endêmicas, zonas rurais, onde a facilidade do *P. falciparum* superar os efeitos tóxicos das drogas destinadas a bloquear o seu desenvolvimento, alia-se à carência de médicos e à pobreza que induzem ao uso indiscriminado e arbitrário dos medicamentos.

A mefloquina, DL-erythro-2,8-bis (trifluorometil- α -(2-piperidyl)-4-quinolinemethanol hydrochloridrato, é um antimalárico sintetizado pelo Instituto Walter Reed que tem obtido sucesso no tratamento da doença em várias partes do mundo, inclusive onde o plasmódio é plurirresistente às drogas de uso corrente.

O presente trabalho representa o primeiro teste terapêutico com a droga no Estado de Rondônia, situado na Amazônia Ocidental brasileira, considerada região malarígena hiperendêmica e, também, caracterizada como área de *P. falciparum* cloroquino-resistente, cujos resultados preliminares já haviam sido apresentados anteriormente¹⁴.

MATERIAL E MÉTODOS

O tratamento com a mefloquina foi realizado em 1980 no Hospital Geral do 5º Batalhão de Engenharia

de Construção, do Exército, localizado em Porto Velho (Rondônia).

Tratamos 90 pacientes do sexo masculino, com a idade de 13 a 55 anos. Todos tinham parasitemia inicial entre 4.000 e 80.000 trofozoitos de *P. falciparum* por mm³ e, não haviam recebido nenhum antimalárico nos 30 dias anteriores à consulta. Não foram tratados pacientes com malária grave, com parasitemia acima de 80.000 parasitos por mm³ de sangue, febre a mais de 10 dias, temperatura axilar acima de 40°C, presença de distúrbios neurológicos, icterícia, hemoglobinúria, desidratação severa, choque cardiovascular, sinais de diástase hemorrágica, vômitos incoercíveis, viciados em drogas, alcoólatras ou com outras doenças associadas.

Os pacientes foram hospitalizados durante oito dias, obedecendo a seguinte rotina: no tratamento, realizava-se a anamnese e o exame físico compreendendo avaliação do estado geral, pulso radial e freqüência respiratória; fazia-se a palpação do fígado, do baço e dos linfonodos e a ausculta dos pulmões e do coração. A seguir, colhia-se sangue por punção digital, para a gota espessa, corada pelo Giemsa, para contagem de parasitos por mm³ de sangue.

No dia seguinte, pela manhã, obtinha-se sangue para os exames hematológicos (velocidade de hemossedimentação, hemoglobina, hematócrito, leucograma, contagem de plaquetas e de reticulócitos) e bioquímicos (bilirrubina total, desidrogenase lática, fosfatase alcalina, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, creatinina, ureia e glicose) e amostra de urina para o exame sumário (pesquisa de proteínas, glicose, urobilinogênio, hemoglobina e análise do sedimento).

Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília
70910 – Brasília-DF

Recebido para publicação em 8/7/88.

Após a colheita dos materiais para os exames, os doentes ingeriam dois comprimidos e, no dia seguinte, outros dois.

A administração da mefloquina foi feita segundo o método randômico duplo cego, usando-se doses totais de 750 mg, 1000 mg e 1250 mg, em três grupos de pacientes. No primeiro dia, todos os pacientes receberam 750mg da droga. No segundo dia, o primeiro grupo recebeu placebo, o segundo grupo 250 mg e, o terceiro, 500 mg de mefloquina.

O primeiro controle foi feito oito horas após a tomada da primeira dose, compreendendo avaliação da parasitemia, interrogatório sobre queixas e exame físico, repetidos diariamente no período da internação e nos controles posteriores realizados no 14º, 21º e 28º dia após o tratamento. Durante a hospitalização, o exame de urina foi feito, diariamente e os exames hematológicos e bioquímicos no 4º e no 7º dias.

As reações colaterais observadas foram anotadas em relação ao tipo, intensidade, época de aparecimento e duração.

Quando necessário, associavam-se outros anti-maláricos ao tratamento.

RESULTADOS

Dos 90 pacientes iniciais, excluimos quatro porque vomitaram logo após a ingestão da 1ª dose do medicamento e 11 porque na revisão das lâminas foi questionada a presença de *P. vivax* ao invés de *P. falciparum*. Assim, consideramos apenas os resultados obtidos em 75 pacientes.

Quanto à idade dos doentes o maior percentual (38,7%) estaria na faixa etária de 20 a 29 anos (Tabela 1).

O seguimento após o tratamento compreendeu sete dias para 26 pacientes (34,7%), 14 dias para 12 doentes (16,0%), 21 dias para 14 (18,7%) e, 28 dias para 23 (30,7%).

No ato da admissão, o número de empaludados com temperatura axilar até 37°C e considerados sem febre, foi igual a 11 (14,7%). Os demais apresentaram-se com temperatura acima de 37°C. Em somente 7 (9,3%) dos casos, a febre persistiu após o terceiro dia e em nenhum após o quarto dia de tratamento (Tabela 2).

No momento da consulta, as queixas gastrointestinais iniciais registradas foram: anorexia, náuseas, hipocondrialgia, empachamento pós-prandial, diarreia, epigastralgia e obstipação. Os sintomas neurológicos referidos, ao chegarem ao hospital, constaram de: cefaleia, tonturas, parestesias, zumbidos, escotomas, insônia, mialgias e visão turva. Evidentemente toda esta sintomatologia pré-tratamento foi atribuída ao quadro clínico da malária. Em 48,0% dos pacientes, as queixas desapareceram até o quarto dia de trata-

mento (Tabela 3), acompanhando a regressão da febre. Um paciente que usou 1250 mg de mefloquina continuou com tonturas durante todo o período de internamento; constatou-se ser ele um portador de diabete mellitus. Os sintomas que não desapareceram após o acompanhamento hospitalar relacionavam-se ao aparelho digestivo.

As alterações mais encontradas no exame sumário de urina foram traços de albumina, vestígios de hemoglobina e raros cilindros, as quais regrediram até o quarto dia.

O tratamento não modificou o quadro hematológico (velocidade de hemossedimentação, hemoglobina, hematócrito, número de hemácias, leucócitos e plaquetas) durante os sete primeiros dias de acompanhamento. Entretanto, com qualquer dose, houve um aumento sensível do número de reticulócitos circulantes. No sétimo dia de controle, os reticulócitos estavam acima de 20,0% em 57 casos (76,0%).

Na bioquímica do sangue, não houve alterações nas dosagens de bilirrubinas, transaminases, uréia, creatinina e glicose. Contudo, no sétimo dia de controle, o tratamento aumentou ou manteve elevada a deidrogenase láctica em 21 casos (28,0%) e a fosfatase alcalina em 31 (41,0%).

Na grande maioria dos casos (68,0%), a parasitemia negativou-se nos três primeiros dias após início do tratamento (Tabela 4). Em mais 24,0%, os trofozoítos de *P. falciparum* desapareceram no quarto dia e em 5,3% no quinto. No sexto dia ainda havia um paciente positivo e no sétimo outro. Não houve diferença significativa da negativação parasitêmica com as diferentes doses de mefloquina. Nenhum paciente apresentou trofozoito de *P. falciparum* durante o seguimento de 7 a 28 dias.

As reações colaterais à droga foram entre discretas e moderadas e infrequentes, representadas por náuseas, obstipação, mialgia e astenia (Tabela 5). Em 72,0% dos tratados não se constatou nenhum efeito indesejável à droga.

COMENTÁRIOS

Semelhante ao que foi demonstrado por outros autores^{4 5 7 12 13} em outras regiões do mundo, a mefloquina mostrou-se também efetiva no tratamento de portadores de malária por *P. falciparum* no Estado de Rondônia. Na Amazônia brasileira, Lopez Antuñano e Wernsdorfer⁸ já haviam demonstrado, "in vitro", a suscetibilidade à mefloquina do *P. falciparum* cloroquino-resistente procedente de Boa Vista, Roraima. Alecrim¹ tratou 22 pacientes de Rondônia, obtendo apenas três casos de resistência a nível de R₁ com a dose de 750 mg.

A rápida negativação da parasitemia efetivou-se até o 4º dia de tratamento, no máximo, coincidindo

Tabela 1 – Tratamento de 75 pacientes portadores de malária pelo *P. falciparum*, em Porto Velho (RO), com mefloquina. Distribuição segundo a faixa etária.

| Faixa Etária (anos) | Número | % |
|---------------------|--------|-------|
| 13 – 19 | 16 | 21,3 |
| 20 – 29 | 29 | 38,7 |
| 30 – 39 | 16 | 21,3 |
| 40 – 49 | 11 | 14,7 |
| 50 – 55 | 03 | 4,0 |
| Total | 75 | 100,0 |

Tabela 2 – Tratamento de 75 pacientes portadores de malária pelo *P. falciparum*, em Porto Velho (RO), com mefloquina. Desaparecimento da febre, com o tratamento.

| Dia de desaparecimento da febre | Dose de mefloquina | | | | |
|---------------------------------|--------------------|--------|-------|-------|------|
| | 1250mg | 1000mg | 750mg | Total | % |
| Sem febre | 5 | 2 | 4 | 11 | 14,7 |
| 1º dia | 1 | 4 | 4 | 9 | 12,0 |
| 2º dia | 12 | 10 | 9 | 31 | 41,3 |
| 3º dia | 4 | 7 | 6 | 17 | 22,7 |
| 4º dia | 2 | 1 | 2 | 5 | 6,7 |
| 5º dia | 0 | 1 | 0 | 1 | 1,3 |
| 6º dia | 0 | 0 | 1 | 1 | 1,3 |
| 7º dia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |

Tabela 3 – Tratamento de 75 pacientes portadores de malária pelo *P. falciparum*, em Porto Velho (RO), com mefloquina. Desaparecimento dos sintomas com o tratamento.

| Dia de desaparecimento dos sintomas | Dose de mefloquina | | | | |
|-------------------------------------|--------------------|--------|-------|-------|------|
| | 1250mg | 1000mg | 750mg | Total | % |
| 1º dia | 1 | 3 | 2 | 6 | 8,0 |
| 2º dia | 3 | 7 | 4 | 14 | 18,7 |
| 3º dia | 4 | 2 | 1 | 7 | 9,3 |
| 4º dia | 1 | 3 | 5 | 9 | 12,0 |
| 5º dia | 3 | 3 | 2 | 8 | 10,7 |
| 6º dia | 5 | 4 | 4 | 13 | 17,3 |
| 7º dia | 3 | 3 | 5 | 11 | 14,7 |
| Não desapareceram | 3 | 0 | 3 | 6 | 8,0 |
| Sem sintomas | 1 | 0 | 0 | 1 | 1,3 |

com o tempo de elevação do pique de concentração da droga no sangue que se faz até a 72ª hora⁵. O desaparecimento da febre e dos sintomas neurológicos acompanharam o declínio da parasitemia. A persistência de alguns sintomas gastrointestinais após a suspensão da droga provavelmente indica a existên-

cia de problemas digestivos crônicos, comuns na área, onde as hepatopatias e as parasitoses intestinais são muito frequentes, os quais estariam associados à infecção palúdica.

Contrário a outros trabalhos^{1 4 5 15} não houve diferenças significantes nos resultados obtidos com as

Tabela 4 – Tratamento de 75 pacientes portadores de malária pelo *P. falciparum*, em Porto Velho (RO), com mefloquina. Negativação da parasitemia, com o tratamento.

| Dia da negativação | Dose de mefloquina | | | | |
|--------------------|--------------------|--------|-------|-------|------|
| | 1250mg | 1000mg | 750mg | Total | % |
| 1º dia | 1 | 0 | 0 | 1 | 1,3 |
| 2º dia | 6 | 4 | 7 | 17 | 22,7 |
| 3º dia | 10 | 13 | 10 | 33 | 44,0 |
| 4º dia | 6 | 6 | 6 | 18 | 24,0 |
| 5º dia | 0 | 2 | 2 | 4 | 5,3 |
| 6º dia | 1 | 0 | 0 | 1 | 1,3 |
| 7º dia | 0 | 0 | 1 | 1 | 1,3 |

Tabela 5 – Tratamento de 75 pacientes portadores de malária pelo *P. falciparum*, em Porto Velho (RO), com mefloquina. Reações colaterais.

| Reações Colaterais | Dose de mefloquina | | | | |
|--------------------|--------------------|--------|-------|-------|------|
| | 1250mg | 1000mg | 750mg | Total | % |
| Tontura | 6 | 3 | 4 | 13 | 17,3 |
| Diarreia | 2 | 2 | 4 | 8 | 10,7 |
| Náusea | 0 | 3 | 0 | 3 | 4,0 |
| Obstipação | 0 | 1 | 0 | 1 | 1,3 |
| Mialgia | 0 | 1 | 0 | 1 | 1,3 |
| Astenia | 0 | 0 | 1 | 1 | 1,3 |
| Sem Reações | 17 | 18 | 19 | 54 | 72,0 |

três doses empregadas. As reações colaterais têm sido infreqüentes, de pequena intensidade e controláveis^{2 4 5 7 15}.

Apesar da efetividade da mefloquina em dose única^{3 4 5}, Richle¹⁵ mostrou, em camundongos infectados pelo *P. berghei*, que, em dose única, os efeitos da mefloquina são mais lentos do que os da cloroquina na mesma dose e, Desjardins e cols³ e Felix e Gentilini⁵ desaconselharam-na face às variações individuais da cinética e as condições alimentares em determinadas regiões que poderiam interferir na absorção gastrointestinal da droga, gerando falhas no tratamento em dose única. Observamos que não houve nenhuma dificuldade de administração do medicamento em duas tomadas, incremento de efeitos secundários indesejáveis nem diminuição da eficácia curativa da mefloquina com esse esquema posológico.

Houve um acentuado estímulo à hematopoiese com o tratamento, refletido no aumento sensível dos reticulócitos circulantes. Na Malásia, Ponnampalam¹³ notou a subida dos níveis de hemoglobina com a terapêutica.

O aumento da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina na vigência do tratamento, provavelmente, deva-se a consequência da própria hemólise da malária.

Pacientes acompanhados durante 28 dias não mostraram recrudescências nem sinais de reinfecção. A meia vida sangüínea da mefloquina foi avaliada em $13,89 \pm 5,31$ dias por Desjardins e Gentilini³ e, em mais de 20 dias por Felix e cols⁵.

A eficácia curativa da mefloquina em uma área de *P. falciparum* plurirresistente¹, a facilidade de administração em doses praticamente isentas de efeitos colaterais e, a possibilidade de excelente profilático tornam esse medicamento de capital importância no controle da endemia na região. Entretanto, o seu emprego deverá ser vigiado e controlado pelas autoridades sanitárias, evitando que o uso indiscriminado possa gerar a indesejável resistência já relatada na literatura^{1 9 10 11 12}. Para diminuir essa possibilidade, concordamos com outros autores^{6 10 11} que a mefloquina deva ser usada somente para os casos cloroquino ou plurirresistentes, uma vez que as associa-

ções medicamentosas preconizadas^{10 11 12} como medida para reduzir o perigo da resistência tornarão o emprego da droga mais dispendioso e mais difícil nessa região da Amazônia.

SUMMARY

Mefloquine was evaluated for the treatment of falciparum malaria in 75 patients in Porto Velho, Rondonia. Each patient was randomly assigned to one of three treatment groups and treated under a double blind protocol with a total dose of 750, 1000 or 1250 mg of mefloquine per person. There were no significant differences among the groups. By the thirty day of treatment 76% of the patients were without fever and 68% were without parasites. The hemograms were normal except for an increase in the number of reticulocytes in 76% of the patients. The concentration of lactic dehydrogenase in serum was elevated in 28% of the patients and the concentration of alkaline phosphatase was elevated in 41%. Mild side effects were encountered in 18% of the patients. None of the patients suffered a relapse of malaria. It is concluded that mefloquine is practical, efficacious and safe for the treatment of falciparum malaria.

Key words: Malaria. Mefloquine. Treatment.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Laboratórios Roche pelo fornecimento de mefloquina e auxílio para a realização do presente trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alecrim MGC. Estudo da Resistência do *Plasmodium falciparum* às drogas anti-maláricas *in vivo* e *in vitro* na Amazônia. Tese de mestrado. Universidade de Brasília, 1981.
2. Clyde DF, McCarthy VC, Miller RM, Hornick RB. Suppressive activity of mefloquine in sporozoite induced human malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 9: 384-386, 1976.
3. Desjardins RE, Pamplin CL, Von Bredow J, Barry KG, Canfield CJ. Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 26: 372-379, 1979.
4. Doberstyn EB, Phintuyothin P, Noeypatimanondh S, Teerakiartkamjorn C. Single-dose therapy of falciparum malaria with mefloquine or pyrimethamine-sulfadoxine. *Bulletin of the World Health Organization* 57: 275-279, 1979.
5. Felix H, Gentilini M. La mefloquine-Rapport Preliminaire. Deuxième Congrès de la Société Méditerranéenne de Chimiothérapie. 1980.
6. Fernex M. Urgent need to develop new antimalarials. *Schweizerische Rundschau für Medizin*. 70: 1025-1032, 1981.
7. Hall AP, Doberstyn EB, Karnchanachetane C, Samransamruajkit S, Laixuthai B, Pearlman EJ, Lampe RM, Miller CF, Phintuyonthin P. Sequential treatment with quinine and mefloquine or quinine and pyrimethamine-sulfadoxine for falciparum malaria. *British Medical Journal* 1: 1626-1628, 1977.
8. López Antuñano FJ, Wernsdorfer WH. *In vitro* response of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* to mefloquine. *Bulletin of the World Health Organization* 57: 663-665, 1979.
9. Merkli B, Richle RW. Studies on the resistance to single and combined antimalarials in the *Plasmodium berghei* mouse model. *Acta Tropica* 37: 228-231, 1980.
10. Merkli B, Richle R, Peters W. The inhibitory effect of a drug combination on the development of mefloquine resistance in *Plasmodium berghei*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 74: 1-9, 1980.
11. Peters W, Howells RE, Portus J, Robinson BL, Thomas S, Warhurst DC. The chemotherapy of rodent malaria, XXVII. Studies on mefloquine (WR 142, 490). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 71: 407-417, 1977.
12. Peters E, Portus J, Robinson BL. The chemotherapy of Rodent malaria, XXVIII. The development of resistance to mefloquine (WR 142, 490). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 71: 419-427, 1977.
13. Ponnampaham JT. Mefloquine in the treatment of malaria - a preliminary study. 10th Congress of Tropical Medicine and Malaria. Manila/Philippines p. 9-15, 1980.
14. Prata A, Santos JB, Chagas FP, Reis de Oliveira M, Paiva MC, Ferreira I. Double blind study with different doses of mefloquine (RO-21-5998) for the treatment of falciparum malaria in Brazil. *Annals of the 12th International Congress of Chemotherapy Florence/Italy* 2: 1045-1046, 1981.
15. Richle RW. Chemotherapeutic activity of mefloquine hydrochloride in experimental *Plasmodium berghei* malaria in mice. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, American Society of Microbiology* p. 1105-1107, 1980.
16. Trenholme GM, Williams RL, Desjardins RE, Frischer H, Larson PE, Rieckmann KH. Mefloquine (WR 142, 490) in the treatment of human malaria. *Science* 190: 792-794, 1975.