

Malária por *Plasmodium falciparum*. Análise quadrienal, durante 12 anos, da eficácia do tratamento com quinino

Falciparum malária. Quadrennial analysis, during 12 years of the quinine treatment efficacy

Luciana Leite Pineli, Alexandre Caetano de Almeida Schoepfer, Daniella Veiga Jardim, Edvaldo Romeiro dos Santos e Joaquim Caetano de Almeida Netto

Resumo A eficácia do quinino no tratamento da malária por *P. falciparum* foi estudada mediante análise quadrienal de 454 prontuários de pacientes internados no HDT-GO, de 1983 a 1994, tratados somente com quinino na mesma dosagem, durante 7 dias. No quadriênio de 1983 a 1986, 98.4% dos pacientes tratados não apresentavam parasitemia assexuada já no 5º dia de tratamento e o índice de recrudescência tardia (R_1) foi 8%; de 1987 a 1990, apenas 72,9% estavam sem parasitemia no 5º dia, 1,4% continuavam com parasitemia no 7º dia (R_2) e o índice de recrudescência (R_1) foi 17%; de 1991 a 1994, 70,3% estavam sem parasitemia no 5º dia, 3,5% continuavam com parasitemia no 7º dia (R_2) e o índice de recrudescência (R_1) foi 20%. O aumento gradual na persistência da parasitemia, inclusive até o 7º dia de tratamento (R_2) e da recrudescência tardia (R_1), indicam estar o *P. falciparum* desenvolvendo, na área do estudo, resistência ao quinino.

Palavras-chaves: Malária. *Plasmodium falciparum*. Resistência. Quinino.

Abstract The efficacy of quinine for the treatment of falciparum malaria was studied by quadriennial analysis of the medical records of 454 patients admitted to the HDT-GO from 1983 to 1994 and treated with identical doses of quinine alone for 7 days. In the quadriennium from 1983 to 1986, 98.4% of the patients became negative by the 5th day of treatment and 8% presented recurrence (R_1); from 1987 to 1990, only 72.9% became negative by the 5th day of treatment, 1.4% remained positive until the 7th day (R_2) and 9.7% presented recurrence (R_1); from 1991 to 1994, 70.1% became negative by the 5th day of treatment, 3.5% remained positive until the 7th day (R_2) and 20% presented recurrence (R_1). The increase in parasite clearance time with failure up to the 7th day of treatment (R_2) and the increase in recurrence (R_1) show that *P. falciparum* is developing resistance to quinine in the region under study.

Key-words: Falciparum malaria. Resistance. Quinine.

Curso de Mestrado em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

Apoio do programa de bolsas de iniciação científica e de demanda social do Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Endereço para correspondência: Prof. Joaquim Caetano de Almeida Netto, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG, R. Delenda Rezende de Melo s/nº, Setor Universitário, 74001-970 Goiânia, GO. Tel: 55 62 261-6844, Fax: 55 62 202-3066.

Recebido para publicação em 30/12/97.

A cada ano, no mundo, cerca de 300 milhões de pessoas são acometidas pela malária e aproximadamente 2 milhões falecem^{11 17}. Estas cifras fazem com que a malária seja ainda a mais importante das doenças tropicais¹¹.

O homem, desde tempos históricos, vem tentando entender os fundamentos biológicos das *febres intermitentes* e desenvolvendo tratamentos empíricos variados. Ainda no século XVII, foi descoberto por um monge espanhol no Peru que a casca da Quina, uma planta nativa daquele país, tinha efeito supressivo sobre esse tipo de febre, constituindo-se no primeiro tratamento etiológico da malária, que contudo, só veio a ser efetivamente incorporado ao arsenal terapêutico da doença, no século XX⁵.

Na década de 50, houve uma expectativa otimista de erradicação da malária baseada em programas de combate ao vetor, porém este objetivo não pôde ser alcançado e a doença, progrediu, atingindo mais pessoas hoje em todo mundo, do que naquele período¹¹. Também, o controle da doença com base no emprego em massa de antimaláricos tem se mostrado problemático e falho^{11 19}.

Avacina, uma perspectiva promissora, embora com resultados animadores nas pesquisas iniciais, estudos subsequentes indicam a impossibilidade de sua utilização a curto prazo para controle da doença^{12 16}.

Dentre as muitas razões para a persistência da malária no atual nível de importância, existe uma que se destaca — a resistência que o

P. falciparum é capaz de desenvolver aos antimaláricos utilizados habitualmente na terapêutica e profilaxia da doença.

A resistência do *P. falciparum* à cloroquina foi registrada pela primeira vez na Tailândia em 1957 e logo a seguir, em 1961, na América do Sul, inclusive no Brasil. Atualmente, atingiu quase todas as partes do mundo^{7 10 15 18 19} e os resultados de vários trabalhos realizados no Brasil mostram um alto grau de resistência a este anti-malárico, fato que compromete o seu emprego, como droga de primeira linha, no tratamento da malária por esta espécie de plasmodio^{3 8 10 18}. A resistência também ocorreu rapidamente com o uso dos sulfamídicos associados à pirimetamina^{1 7} e mesmo com drogas mais recentes, como a mefloquina e o halofantrine, já foi descrita^{11 15 19}. Quanto ao quinino vários trabalhos mostram que o *P. falciparum* ainda que lentamente, vem apresentando níveis decrescentes de sensibilidade ao tratamento com esta droga em várias partes do mundo, inclusive no Brasil^{11 14 15 18}.

Considerando que estudos para monitorizar a sensibilidade do *Plasmodium falciparum* aos antimaláricos são de suma importância, não só para orientar a escolha da droga a ser empregada, como também para incitar estudos em busca de novas alternativas, o presente trabalho objetiva conhecer a evolução da resistência do *P. falciparum* ao quinino no decorrer de 12 anos, mediante análise quadrienal da resposta parasitária e clínica em pacientes internados em hospital de referência para doenças transmissíveis de zona não-endêmica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 454 prontuários de pacientes com malária por *P. falciparum*, internados no Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia (HDT-GO) referência regional para doenças transmissíveis, no período de 1983 a 1994, no tocante à resposta parasitária, evolução clínica, condição de primo-infectados, ré-infectados e procedência. O período foi dividido em 3 quadriênios: 1983 a 1986, 1987 a 1990 e 1991 a 1994.

Foram incluídos os prontuários de todos os pacientes com confirmação laboratorial da doença na internação, controle diário da parasitemia durante o tratamento e que receberam unicamente quinino na dose diária de 10mg/kg de peso, de 8 em 8 horas durante 7 dias.

Considerou-se a negatização da parasitemia até o 5º dia como indicador de sensibilidade, (S), do 6º ao 7º dia tolerância (T), após o 7º dia, resistência (R₂), ausência de queda importante da parasitemia até o 3º dia de tratamento, resistência (R₃), além da recrudescência tardia (R₁) naqueles que, submetidos a controle de cura durante 4 semanas, apresentaram recrudescência da parasitemia assexuada. Analisou-se ainda a evolução clínica considerando-se o desaparecimento dos sintomas dos sinais clínicos e da parasitemia com o tratamento, transferência para UTI e óbito, bem como a condição de primo-infectados, ré-infectados e o local da infecção nos três quadriênios do estudo.

RESULTADOS

As Tabelas 1, 2 e 3 mostram a evolução da resposta parasitária e clínica nos 454 pacientes, nos 3 quadriênios do estudo. Dos 124 pacientes internados, de 1983 a 1986, 122 (98,4%) tomaram-se negativos até o 5º dia de tratamento (S), 2 (1,6%) faleceram com parasitemia positiva antes do 5º dia de tratamento e 3/37 (8%) recrudesceram (R₁). Dos 273 pacientes internados, de 1987 a 1990, 199 (72,9%) tomaram-se negativos até o 5º dia (S), 65 (23,8%) do 6º ao 7º dia (T), 4 (1,5%) continuaram positivos até o 7º dia (R₂), 8 (2,9%) evoluíram para óbito antes do 7º dia de tratamento (três com parasitemia positiva), 3 foram transferidos para UTI também

antes do 7º dia (dois com parasitemia positiva), e 7/41 (17%) recrudesceram (R₁). Dos 57 pacientes internados, de 1991 a 1994, 40 (70,2%) tornaram-se negativos até o 5º dia (S), 14 (24,6%), do 6º ao 7º (T), 2 (3,5%) continuaram positivos até o 7º dia (R₂), 1 evoluiu para óbito com parasitemia positiva antes do 7º dia de tratamento, 2 (3,5%) foram transferidos para UTI com parasitemia negativa e 1/5 (20%) recrudescer (R₁). Todos os pacientes que foram transferidos para UTI ou faleceram com parasitemia positiva apresentaram acentuada queda da mesma, não tendo portanto ocorrido resistência do nível R₃.

Tabela 1 - Evolução da parasitemia nos quadriênios do estudo.

Quadriênio	1 ao 5º dia		6º e 7º dia		Após 7º		Indeterminada*		Total
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	
1983-1986	122	98,4	0		0		2	1,6	124
1987-1990	199	72,9	65	23,8	4	1,5	5	1,8	273
1991-1994	40	70,2	14	24,6	2	3,5	1	1,7	57
Total	361	79,5	79	17,4	6	1,3	8	1,8	454

*Transferência e óbito com parasitemia positiva.

Tabela 2 - Ocorrência de resistência tardia em 83 pacientes que se submeteram ao controle de cura durante 4 semanas.

Quadriênio	Nº	%	R1	%
1983-1986	37/124	29,8	3/37	8,1
1987-1990	41/273	15,0	4/41	9,7
1991-1994	5/57	8,8	1/5	20,0
Total	83/454	18,3	8/83	9,6

Tabela 3 - Evolução clínica nos quadriênios do estudo.

Quadriênio	Cura*		Transferências		Óbitos		Total
	nº	%	nº	%	nº	%	
1983-1986	122	98,4	-		2	1,6	124
1987-1990	262	96,0	3**	1,1	8***	2,9	273
1991-1994	54	94,7	2	3,5	1	1,8	57
Total	438	96,5	5	1,1	11	2,4	454

* Remissão do quadro clínico e negatização da parasitemia assexuada com o tratamento

** 2 com parasitemia positiva

*** 3 com parasitemia positiva

Na Tabela 3, observa-se que evolução clínica desfavorável ocorreu de forma praticamente homogênea nos três quadriênios do estudo e na Tabela 4 que a situação de primo-infectado, ré-infectado e inconclusivos distribuiu-se também de forma homogênea.

Observa-se ainda que a procedência dos pacientes manteve-se praticamente uniforme nos três quadriênios do estudo (Tabela 5) e que 82,5% dos pacientes adquiriram a doença nos Estados de Mato Grosso, Pará e Tocantins ou seja, na Amazônia Oriental.

Tabela 4 - Distribuição dos 454 pacientes segundo a situação de primo ou ré-infectados e inconclusivos nos três quadriênios do Estudo.

Quadriênios	Primo-infectados		Ré-infectados		Inconclusivos*		Total
	nº	%	nº	%	nº	%	
1983-1986	40	32,3	47	37,9	37	29,8	124
1987-1990	91	33,3	95	34,8	87	31,9	273
1991-1994	20	35,1	18	31,6	19	33,3	57
Total	151	33,3	160	35,2	143	31,5	454

* Antecedentes de malária sem informações suficientes para o diagnóstico presuntivo de infecção prévia por *P. falciparum*.

Tabela 5 - Procedência dos 454 pacientes por estados nos três quadriênios do estudo.

Estados	1983-1986		1987-1990		1991-1994	
	nº	%	nº	%	nº	%
Mato Grosso	49	39,5	109	39,9	24	42,1
Pará	42	33,9	106	38,8	19	33,4
Tocantins	11	8,9	24	8,8	4	7,0
Rondônia	10	8,0	23	8,4	4	7,0
Goiás	8	6,5	5	1,9	4	7,0
Outros	4	3,2	6	2,2	2	3,5
Tota	124	100,0	273	100,0	57	100,0

DISCUSSÃO

A evolução dos níveis parasitêmicos, durante o tratamento e a ocorrência de recrudescência, ao lado da evolução clínica, são convencionalmente usados como parâmetro para avaliação da resposta à terapêutica utilizada. Todavia a detecção de recrudescência, sobretudo a tardia, em hospital de referência de zona não-endêmica, esbarra na dificuldade de aderência dos pacientes ao necessário controle de cura, face à necessidade de maior permanência fora do domicílio, situação que ocorre na grande maioria dos pacientes do HDT. Trabalhos anteriores mostram que o desenvolvimento de resistência pelo *P. falciparum* ao quinino vem se processando mais lentamente do que a observada em relação à cloroquina e principalmente à associação sulfamídicos-antifólicos^{4 11 14 15 17 18}.

O surgimento de resistência pode ser imputado a diversos fatores como mutações gênicas implicadas na resistência à cloroquina⁷, à semelhança do que vem ocorrendo com outras drogas, sobretudo com os antibióticos, nas doenças bacterianas. Todavia o uso abusivo, indiscriminado e incorreto das drogas com finalidade profilática e terapêutica deve ser o fator mais importante¹⁹.

Por outro lado, a grande amplitude territorial brasileira ao lado de movimentos migratórios

internos para áreas extrativistas da região amazônica, principalmente garimpo e agropecuária, favorecem o intercâmbio de diferentes cepas do parasita e consequente disseminação da resistência^{9 14 15 18}. Também o deslocamento populacional de áreas livres de transmissão da doença para áreas endêmicas leva muitos indivíduos nunca parasitados ao contato com o parasita (primo-infecção), fato que, além de constituir-se em fator de risco para o desenvolvimento de doença grave, com maior tendência a complicações, pode levar a uma resposta parasitária mais lenta ao tratamento e maior índice de recrudescência^{2 13}. Torna-se assim necessário levar em consideração a história de doença prévia na análise do que convencionou-se *in vivo* considerar como resistência, visto a importante influência do estado imunológico do indivíduo na resposta à terapêutica. Todavia, na presente série a situação de primo-infectados, considerada como equivalente à condição de não-imune, ocorreu uniformemente nos três quadriênios do estudo.

Embora não tendo sido evidenciada, na série estudada, resistência do tipo (R₃), os dados do presente estudo mostram um aumento no tempo de clareamento da parasitemia, com persistência da mesma em alguns casos, até o 7º dia de

tratamento (R₂), juntamente com aumento da resistência tardia, indicando estar havendo uma diminuição da sensibilidade do *P. falciparum* ao quinino na área de abrangência do estudo, ou

seja na Amazônia Oriental, todavia ainda sem reflexos significativos na letalidade da doença, fato provavelmente relacionado a não ocorrência de resistência de nível (R₃).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida Netto JC, Oliveira GSC, Sampaio JAA. Resistência do *P. falciparum* à associação sulfamídicos anti-fólicos na região Centro-Oeste do Brasil. Dados referentes ao estudo de 104 casos. Revista de Patologia Tropical 3:385-393, 1972.
2. Almeida Netto JC, Pitaluga WMV. Previous history of malária correlated with chloroquine therapeutic response in falciparum malaria. Annals IV International Congress on Malaria and Babesiosis, Rio de Janeiro, 1991.
3. Andrade JG, Andrade ALSS, Araújo ESO, Oliveira RM, Silva SA, Martelli CMT, Zicker FA. Randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of Medicina Tropical de São Paulo 34:467-475, 1992.
4. Boulos M, Dutra AP, DiSanti SM, Shiroma N, Amato Neto V. Avaliação clínica do quinino para tratamento de malária por *Plasmodium falciparum*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30:211-213, 1997.
5. Deane LM. Os grandes Marcos na História do Controle da Malária. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 25 (supl. II):12-22, 1992.
6. Frean JA, Kariim FMA, Warhurst DC, Miles MA. Rapid detection of pfmdr 1 mutations in chloroquine-resistance *P. falciparum* malária by polymerase chain reaction analysis of blood spots. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 86:29-30, 1992.
7. Hakim SL, Roohi SWS, Zurkurnai Y, Raim AN, Mansor SM, Palmer K, Navaratnau V, Mark J.W. *Plasmodium falciparum*: Increased proportion of severe resistance to chloroquine and high rate of resistance to sulfadoxine - Pyrimethamine in peninsula Malazia after two decades. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 90:294-297, 1996.
8. Kile DE, Odula AMJ, Martin SK, Mithous WK. *Plasmodium falciparum*; modulation by calcium antagonists of resistance to chloroquine the hidrocloroquine, dehidrocloroquine, quinine and quinidine *in vitro*. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 84:474-478, 1990.
9. Marques AC, Gutierrez HC. Combate à Malária no Brasil: Evolução, situação atual e perspectiva. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 27 (supl II):91-108, 1994.
10. Melder B, Gozin P, Eggite TA, Cot M. Increase of chloroquine resistance *in vivo* of *P. falciparum* over two years in Edea, south Cameroon. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 86:376, 1992.
11. Organização Panamericana da Saúde. La lucha Mundial contra el paludismo. Boletim de la Oficina Sanitare Panamericana 116:477-482, 1994.
12. Organização Panamericana da Saúde. Vacina anti-malárica: Del Laboratorio al Campo. Boletim Epidemiológico 15:1994.
13. Pinelli LL, Schoepfer ACA, Santos ER, Almeida Netto JC. Resposta terapêutica na malária por *P. falciparum* ao quinino relacionada à antecedentes de doença prévia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 29 (supl. I):165, 1996.
14. Pukrittayakamee S, Supanaramoud W, Looareesuwan S, Vanijanont S, White NJ. Quinine in severe falciparum malária evidence of declining efficacy in Thailand. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 88:324-327, 1994.
15. Souza JM. *Plasmodium falciparum* strain resistance to drugs. New drug trials. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 34 (supl. II):10-15, 1992.
16. Stoute JA, Slaoui M, Heppner G, Momin P, Kester KE, Desmons P, Welde BT, Garçon N, Krych U, Marchan M, Ballou R, Cohen JA. Preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* Malária. New England Journal of Medicine 336:86-90, 1997.
17. Warrel DA, Molyneux ME, Beal Pf. Severe and complicated Malária. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 84 (supl. II):1-65, 1990.
18. Weifer S, Kreamsner PG. Drug susceptibility of *Plasmodium falciparum* in the western Amazon Region, State of Acre, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 33:205-211, 1991
19. World Health Organization. Anti-malarial drug policies: data requirements, treatment of uncomplicated Malaria and management of Malaria in pregnancy. World Health Organization/MAL/1070:1-66, 1994.