

Uso da minociclina endovenosa no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* (1)

José João Ferraroni (2)
Heitor Vieira Dourado (3)

Resumo

No intuito de avaliar a ação anti-malárica da minociclina, foi administrada, endovenosamente, 600-700 mg da droga em 5-6 doses, num intervalo fixo de 12 horas. Cada dose foi dissolvida em 200,0 ml de soluto glicosado a 5%, introduzida a uma velocidade de 2,0 ml por minuto. Dos 534 pacientes portadores de malária *falciparum*, internados no Hospital de Moléstias Tropicais de Manaus, Amazonas - Brasil, 152 (28,46%) foram escolhidos ao acaso e tratados em regime de internamento, durante 7 dias. Os pacientes foram divididos em 4 grupos, dependendo do número de parasitas encontrado no sangue periférico no dia zero. Ocorreu a negatificação da parasitemia assexuada periférica, no máximo, até o sétimo dia de tratamento. O estado imunitário dos pacientes pode ter influenciado o resultado do tratamento por serem oriundos de área endêmica. A minociclina tem seu valor no tratamento da malária *falciparum*, embora sua ação esquizotóxica seja lenta.

INTRODUÇÃO

O uso de derivados sulfamídicos no tratamento da malária (De Leon, 1937; Latif & Yahya, 1971; Lewis & Ponnampalam, 1975; Niven, 1938 e Ryan, 1975), vem sendo preconizado há mais de três décadas. Mais recentemente se vem preconizando, também, os antibióticos (Clyde *et al.*, 1971; Coathey & Greemberg, 1952; Ruiz-Sanches *et al.*, 1951 e 1952). Contudo, a entrada desses medicamentos no arsenal terapêutico do combate, a esse tipo de hematozoário, nunca substituiu totalmente a medicação clássica sendo, às vezes, seu uso combatido ou considerado ineficaz (World Health Organization, 1961). Mesmo assim, a literatura tem mostrado algum sucesso com o

seu uso nas infecções por plasmódios (Clyde *et al.*, 1975), principalmente quando usado em combinações com outras drogas (Colwell *et al.*, 1972; Ryan, 1975). A necessidade de uma nova droga para o tratamento do paludismo é imperativo, visto que as drogas usuais, representadas pelos derivados da cinchona e das 4 aminoquinoleínas, vem perdendo sua eficácia (Neiva, 1910; Colwell *et al.*, 1972; Jaroovesama *et al.*, 1974). Este quadro toma novo aspecto com o aparecimento crescente de novas cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes às cloroquinas em várias partes do globo (Contacos *et al.*, 1963; Ebsawa & Fukuyama, 1975; Jaroovesama *et al.*, 1974; Lewis & Ponnampalam, 1975; Young & Johnson, 1972), assim como no Brasil (Walker & Lopes-Antunano, 1968; Rieckman & Lopes-Antunano, 1971) e em especial na Amazônia (Box *et al.*, 1963; Ferraroni *et al.*, 1977).

Pesquisas recentes (Colwell *et al.*, 1972a; Colwell *et al.*, 1972b; Clyde *et al.*, 1975), citam antibióticos com ação sobre as formas assexuadas de *P. falciparum*. As tetraciclina têm sido assinaladas, com resultados positivos, no tratamento da malária humana. Nos últimos anos surgiram novos derivados, potentes, de antibióticos. Tendo conhecimento da ação da tetraciclina contra plasmódios (Willerson *et al.*, 1972; Colwell *et al.*, 1972; Dourado, 1973), resolvemos utilizar em nosso ensaio terapêutico a minociclina.

Utilizamos a via endovenosa devido alguns pacientes apresentarem-se em estado de coma, sendo mais prática a administração do medicamento.

(1) — Pesquisa nº 030102, do INPA. Patrocinada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas.

(2) — Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus.

(3) — Faculdade de Medicina da Universidade do Amazonas, Manaus

MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizamos a Minociclina (7 dimetilamino — 6 deoxi — 6 — dimiltetraciclina), cuja fórmula empírica é (C₂₃ H₂₇ O₇ N₃) (Figura 1), que é um derivado semi-sintético da tetraciclina. É produzida pelo Laboratório Lederle Cyanamid.

De nossa casuística constam 152 pacientes, com idades variando de 5 meses a 68 anos, dos quais 109 foram do sexo masculino e 43 do sexo feminino (vide quadro 5). Estes pacientes foram escolhidos ao acaso entre 534 internados no Hospital de Moléstias Tropicais de Manaus, no mesmo período, oriundos de várias regiões dos Estados que compõem a Amazônia Legal. Todos eram portadores de malária por *Plasmodium falciparum*, que foram observados em regime de internamento por um período mínimo de 7 dias, com pesquisa diária da parasitemia periférica e temperatura, sendo considerado, no trabalho, o maior pico diário.

Estes pacientes foram divididos em quatro grupos, tomando-se por base o número de parasitas, na forma assexuada, encontrado no sangue periférico, no dia zero. A parasitemia foi representada por cruces, conforme recomendação da OMS (publ. cient. n.º 276, 1975). Desta maneira, os pacientes portadores de (+) pertencem ao grupo "A", os de (++) ao "B", os de (+++) ao "C" e os de (+++++) formam o grupo "D".

A droga foi administrada em 5 ou 6 doses, dependendo da negatificação da parasitemia assexuada periférica. A primeira dose foi de 200 mg da droga diluídas em 200 ml de soluto glicosado a 5%, com uma velocidade de infusão de 2 ml por minuto e as doses seguintes foram de 100 mg, dissolvidas também em 200 ml de soluto glicosado a 5%, com a mesma velocidade infusional da primeira dose. A administração foi feita parenteralmente num intervalo fixo de 12 horas. Foram considerados crianças os pacientes com idade igual ou inferior a 12 anos e nestes todas as doses foram de 100 mg diluídas em 200 ml de soro glicosado a 5% com uma velocidade de infusão de 1,0 a 1,5 ml por minuto. Quatro das pacientes

apresentavam-se em período gestacional e quatro outros morreram de malária no período de tratamento.

RESULTADOS

A administração de minociclina endovenosa, num intervalo fixo de 12 horas por um período de três dias, determinou o desaparecimento das formas assexuadas do parasita no sangue periférico, de todos os 152 pacientes portadores de Malária *falciparum*, excetuando-se os quatro óbitos ocorridos. A negatificação da parasitemia comportou-se de maneira diferente em cada grupo e oscilou entre o primeiro a sétimo dia.

O grupo "A" constava de 14 pacientes dos quais 10 (71,43%) eram do sexo masculino e 04 (28,57%) do sexo feminino. Neste grupo a negatificação da parasitemia assexuada periférica foi mais rápida. No primeiro dia de medicação houve ausência do parasita na forma assexuada, no sangue periférico em (21,42%) dos pacientes e no quarto dia atingiu (100%) (cf. quadro 1, tabela 1 e gráfico 1 e 2).

QUADRO 1 — Pacientes componentes do Grupo "A"; sua distribuição por faixa etária e sexo.

Idade (anos) \ Sexo	Idade (anos)				TOTAL
	Até—12	13—20	21—30	+ de 30	
MASCULINO	01	04	04	01	10
FEMININO	04	00	00	00	04
TOTAL	05	04	04	01	14

No grupo "B" tivemos 55 pacientes, sendo 44 (80,00%) do sexo masculino e 11 (20,00%) do sexo feminino. Este grupo apresentou a negatificação de (3,45%) no primeiro dia de tratamento e no sexto dia (100,00%) deles apresentavam ausência da forma assexuada do parasita no sangue periférico (cf. quadro 2, tabela 2 e gráfico 1 e 2).

TABELA 1 — Resposta da forma assexuada do parasita à Minociclina endovenosa, em 14 pacientes de ambos os sexos, na forma leve de malária falciparum.

N.º de ordem	Idade (ano)	Sexo	PARASITEMIA DIÁRIA ASSEXUADA							
			0	1	2	3	4	5	6	7
01	17	Masc.	+	+	++	+	—	—	—	—
02	30	Masc.	+	+	+	—	—	—	—	—
03	35	Masc.	+	—	—	—	—	—	—	—
04	13	Masc.	+	—	—	—	—	—	—	—
05	17	Masc.	+	+	—	—	—	—	—	—
06	05	Femn.	+	++	++	—	—	—	—	—
07	05	Masc.	+	+	—	—	—	—	—	—
08	16	Masc.	+	+	+	—	—	—	—	—
09	22	Masc.	+	++	+	+	—	—	—	—
10	07	Femn.	+	+	—	—	—	—	—	—
11	21	Masc.	+	—	—	—	—	—	—	—
12	30	Masc.	+	+	—	—	—	—	—	—
13	07	Femn.	+	+	—	—	—	—	—	—
14	11	Femn.	+	+	—	—	—	—	—	—

(+) — 0 a 2 parasitas, no sangue periférico, por campo x1000, em gota espessa, segundo o critério da O.M.S.
 (++) — 02 a 20 parasitas, no sangue periférico, por campo x1000, em gota espessa, segundo o critério da O.M.S.
 (—) — Esfregaço de sangue negativo para a forma assexuada do parasita.

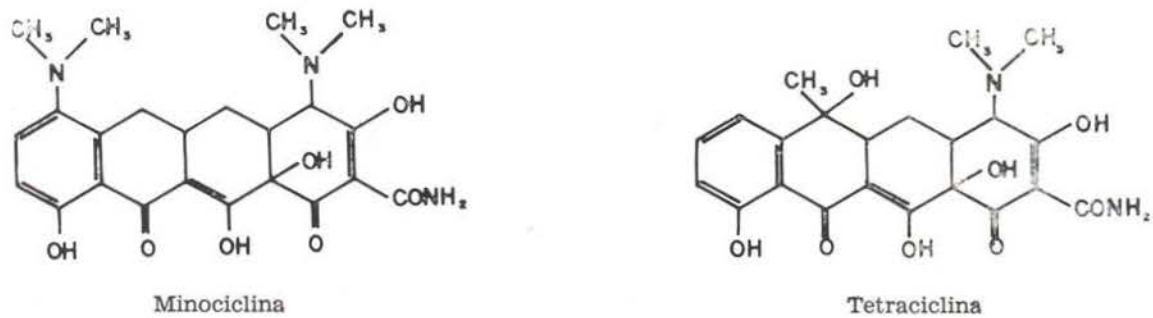


Fig. 1 — Fórmula estrutural da minociclina e tetraciclina.

O grupo "C" foi composto de 60 pacientes, dos quais 44 (73,33%) eram do sexo masculino e 16 (26,67%) do sexo feminino. Estes pacientes só apresentaram negatização da parasitemia assexuada periférica a partir do segundo dia de tratamento com uma percentagem

de (8,33%) dos pacientes, enquanto que no sétimo dia havia (100,00%) de negatização. Neste grupo tivemos um caso de infecção mista (*P. falciparum* e *P. vivax*) (cf. quadro 3, tabela 3 e gráfico 1 e 2).

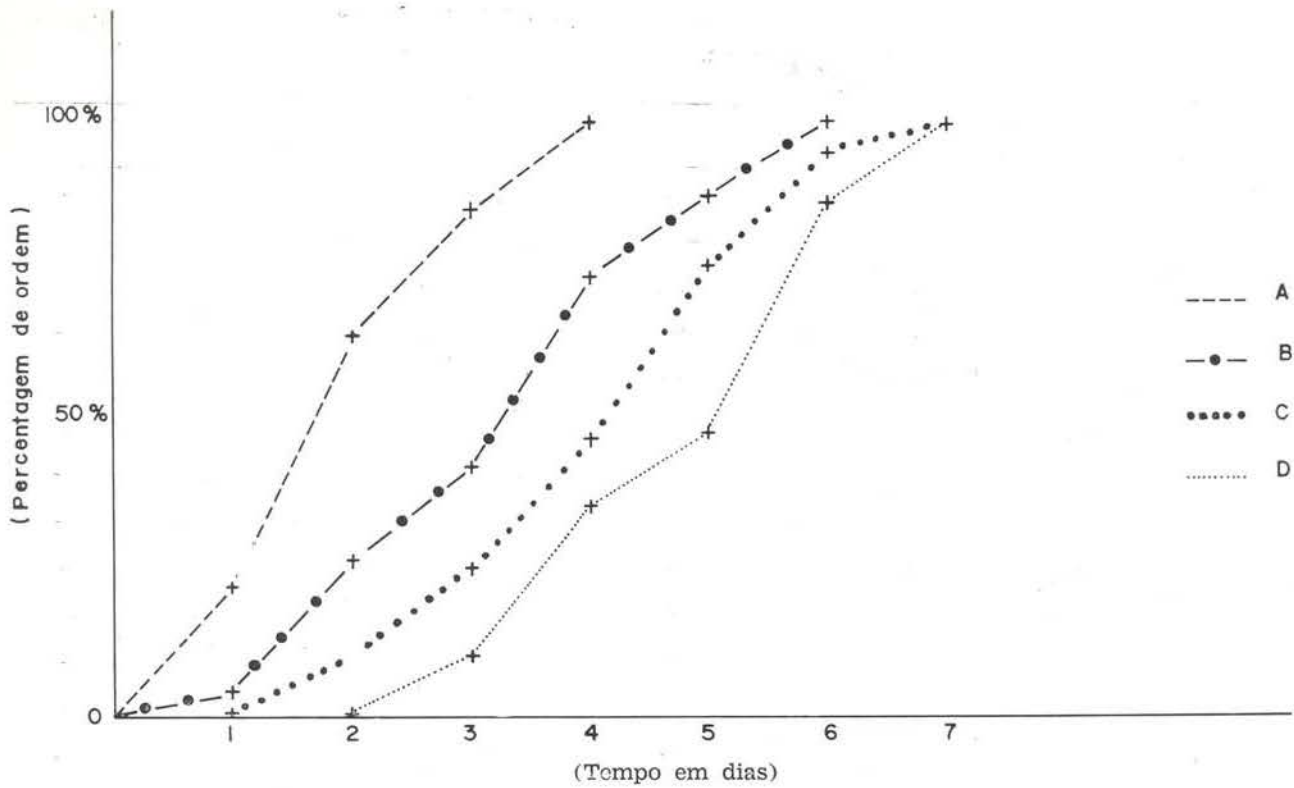


Gráfico 1 — Negativação da Parasitemia Periférica Assexuada (dos quatro grupos) durante os 7 dias de internamento no H.M.T. de Manaus.

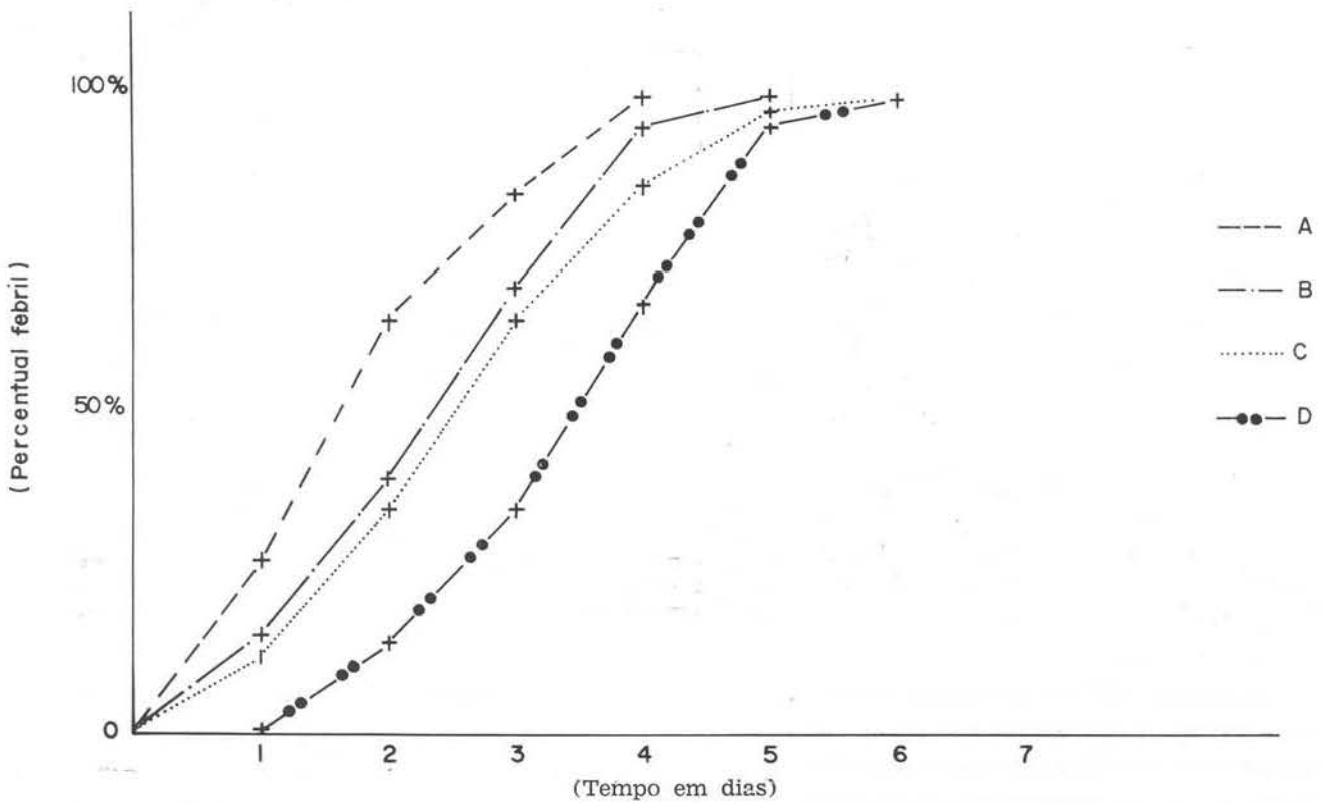


Gráfico 2 — Comportamento febril durante o tratamento da malária falciparum com minociclina endovenosa nos 4 grupos estudados.

TABELA 2 — Resposta da forma assexuada do parasita à Minociclina endovenosa em 55 pacientes, de ambos os sexos, na forma moderada de malária falciparum.

N.º de ordem	Idade (ano)	Sexo	PARASITEMIA DIÁRIA ASSEXUADA							
			0	1	2	3	4	5	6	7
01	06	Fem.	++	++	++	++	+	+	—	—
02	15	Masc.	++	++	++	+	—	—	—	—
03	23	Masc.	++	++	+	+	—	—	—	—
04	11	Masc.	++	+	—	—	—	—	—	—
05	21	Masc.	++	++	++	++	+	—	—	—
06	36	Masc.	++	++	++	++	+	—	—	—
07	21	Masc.	++	+	+	—	—	—	—	—
08	14	Masc.	++	++	++	+	—	—	—	—
09	08	Masc.	++	+	+	+	—	—	—	—
10	13	Masc.	++	—	—	—	—	—	—	—
11	06	Fem.	++	++	—	—	—	—	—	—
12	26	Masc.	++	—	—	—	—	—	—	—
13	05	Fem.	++	++	+	—	—	—	—	—
14	21	Masc.	++	+	+	—	—	—	—	—
15	19	Masc.	++	++	+	+	—	—	—	—
16	24	Masc.	++	++	++	+	—	—	—	—
17	22	Masc.	++	+	+	—	—	—	—	—
18	30	Masc.	++	++	++	+	—	—	—	—
19	21	Fem.	++	++	+	—	—	—	—	—
20	26	Masc.	++	++	++	++	++	+	—	—
21	26	Fem.	++	+	—	—	—	—	—	—
22	27	Masc.	++	++	+	—	—	—	—	—
23	26	Fem.	++	++	++	++	—	—	—	—
24	40	Fem.	++	++	++	++	—	—	—	—
25	17	Fem.	++	+	+	—	—	—	—	—
26	22	Masc.	++	++	++	—	—	—	—	—
27	33	Masc.	++	++	++	++	+	—	—	—
28	20	Masc.	++	++	+	—	—	—	—	—
29	44	Masc.	++	+	—	—	—	—	—	—
30	26	Masc.	++	+++	++	+	—	—	—	—
31	24	Masc.	++	+	—	—	—	—	—	—
32	20	Masc.	++	++	++	++	+	—	—	—
33	62	Masc.	++	++	+	+	—	—	—	—
34	24	Masc.	++	+	+	—	—	—	—	—
35	27	Fem.	++	+	+	—	—	—	—	—
36	29	Masc.	++	+	—	—	—	—	—	—
37	42	Masc.	++	++	+	—	—	—	—	—
38	15	Masc.	++	+	+	—	—	—	—	—
39	09	Fem.	++	++	++	+	—	—	—	—
40	18	Fem.	++	+++	++	—	—	—	—	—
41	29	Masc.	++	++	++	++	—	—	—	—
42	61	Masc.	++	+	—	—	—	—	—	—
43	48	Masc.	++	++	+	+	—	—	—	—
44	27	Masc.	++	+	+	+	—	—	—	—
45	39	Masc.	++	+	+	+	+	+	—	—
46	28	Masc.	++	++	++	+	—	—	—	—
47	40	Masc.	++	++	++	+	—	—	—	—
48	23	Masc.	++	+++	++	++	+	+	—	—
49	37	Masc.	++	++	++	—	+	+	—	—
50	23	Masc.	++	+++	+++	++	++	+	—	—
51	17	Masc.	++	+	++	++	+	—	—	—
52	31	Masc.	++	++	++	++	+	+	—	—
53	25	Masc.	++	++	++	++	—	—	—	—
54	50	Masc.	++	++	++	++	+	—	—	—
55	47	Masc.	++	++	++	++	+	—	—	—

(++) — 02 a 20 parasitas, no sangue periférico, por campo X 1000 em gota espessa, segundo critério da O.M.S.

(+++) — 020 a 200 parasitas, no sangue periférico, por campo X 1000, em gota espessa, segundo critério da O.M.S.

(—) — Esfregaço de sangue negativo para a forma assexuada do parasita.

TABELA 3 — Resposta da forma assexuada do parasita à Minociclina endovenosa em 60 pacientes, de ambos os sexos, na forma grave de malária falciparum.

N.º de ordem	Idade (ano)	Sexo	PARASITEMIA DIÁRIA ASSEXUADA							
			0	1	2	3	4	5	6	7
01	26	Masc.	+++	+++	+++	+++	++	++	+	—
02	23	Masc.	+++	++	+	—	—	—	—	—
03	28	Masc.	+++	++	++	++	++	+	—	—
04	22	Fem.	+++	+++	++	—	—	—	—	—
05	02	Masc.	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
06	20	Masc.	+++	++	++	+	+	—	—	—
07	12	Masc.	+++	+++	+++	+	+	—	—	—
08	19	Masc.	+++	++	+++	++	+	—	—	—
09	24	Masc.	+++	+++	+++	+++	+++	++	—	—
10	32	Masc.	+++	+++	++	+	—	—	—	—
11	32	Masc.	+++	+++	+++	+++	++	—	—	—
12	24	Masc.	+++	+	+	—	—	—	—	—
13	24	Masc.	+++	+++	++	++	+	—	—	—
14	11	Fem	+++	+++	+++	+++	++	+	—	—
15	39	Masc.	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
16	13	Masc.	+++	++	+	++	++	—	—	—
17	22	Masc.	+++	+	—	—	—	—	—	—
18	16	Masc.	+++	++	+	—	—	—	—	—
19	68	Fem.	+++	++	++	+	+	+	—	—
20	25	Masc.	+++	+++	+	+	—	—	—	—
21	24	Masc.	+++	++	—	—	—	—	—	—
22	17	Masc.	+++	+++	+++	+	—	—	—	—
23	33	Masc.	+++	+++	++	+	—	—	—	—
24	22	Masc.	+++	++	++	+	—	—	—	—
25	14	Fem.	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
26	65	Fem.	+++	++	+	—	—	—	—	—
27	27	Masc.	+++	+	—	—	—	—	—	—
28	33	Masc.	+++	+++	+	+	—	—	—	—
29	56	Fem.	+++	++	++	+	—	—	—	—
30	06	Fem.	+++	++	++	++	+	—	—	—
31	02	Fem.	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
32	06	Fem.	+++	+++	++	++	++	+	—	—
33	10	Masc.	+++	++	++	++	++	+	—	—
34	04	Masc.	+++	+++	++	++	++	—	—	—
35	27	Masc.	+++	+	—	—	—	—	—	—
36	01	Fem.	+++	+++	+++	++	—	—	—	—
37	30	Fem.	+++	+++	+++	++	++	+	—	—
38	11	Fem.	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
39	29	Masc.	+++	+	+	+	—	—	—	—
40	09	Masc.	+++	+++	+	+	—	—	—	—
41	20	Masc.	+++	+++	+++	++	++	++	—	—
42	13	Masc.	+++	+++	+++	++	+	+	—	—
43	55	Fem.	+++	+	+	—	—	—	—	—
44	36	Masc.	+++	++	+	—	—	—	—	—
45*	23	Masc.	+++	+++	+++	++	+	—	—	—
46	19	Masc.	+++	++	+	+	—	—	—	—
47	15	Masc.	+++	++	++	+	+	—	—	—
48	25	Masc.	+++	++	++	+	+	—	—	—
49	06	Masc.	+++	+++	++	+	+	—	—	—
50	12	Fem.	+++	+++	+++	++	+	+	—	—
51	22	Masc.	+++	+	—	—	—	—	—	—
52	37	Fem.	+++	+++	++	++	+	+	—	—
53	28	Masc.	+++	++	+	—	—	—	—	—
54	28	Fem.	+++	+	—	—	—	—	—	—
55	24	Masc.	+++	+++	+++	+++	++	++	+	—
56	27	Masc.	+++	++	—	—	—	—	—	—
57	45	Masc.	+++	+++	+++	++	++	++	+	—
58	24	Masc.	+++	++	+	—	—	—	—	—
59	38	Masc.	+++	+++	++	++	+	—	—	—
60	16	Fem.	+++	+++	++	++	—	—	—	—

{ * } — Infecção mista, *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*.

{ — } — Esfregaço de Sangue negativo para as formas assexuadas do parasita.

{ +++ } — 020 a 200 parasitas, no sangue periférico, por campo x1000, em gota espessa, segundo o critério da O.M.S.

{ ++++ } — Mais de 200 parasitas no sangue periférico, por campo x1000, em gota espessa, segundo o critério da O.M.S.

QUADRO 2 — Pacientes do Grupo "B"; sua distribuição por idade e sexo.

Idade (anos) \ Sexo	Idade (anos)				TOTAL
	Até—12	13—20	21—30	+ de 30	
MASCULINO	02	08	21	13	44
FEMININO	04	02	04	01	11
TOTAL	06	10	25	14	55

No grupo "D" tivemos 23 pacientes, sendo 11 (47,82%) do sexo masculino e 12 (52,18%) do sexo feminino, eram pacientes gravíssimos, muitos deles em estado de coma,

QUADRO 3 — Pacientes que formaram o Grupo "C" e sua distribuição por faixa etária e sexo.

Idade (anos) \ Sexo	Idade (anos)				TOTAL
	Até—12	13—20	21—30	+ de 30	
MASCULINO	06	09	21	08	44
FEMININO	07	02	02	05	16
TOTAL	13	11	23	13	60

onde só houve negativação da parasitemia assexuada periférica no terceiro dia de medicação com uma percentagem de (10,52%) dos pacientes. Entretanto, no sétimo dia, apresen-

TABELA 4 — Resposta da forma assexuada do parasita à Minociclina endovenosa em 23 pacientes, de ambos os sexos, na forma gravíssima de malária falciparum.

N.º de ordem	Idade (ano)	Sexo	PARASITEMIA DIÁRIA ASSEXUADA							
			0	1	2	3	4	5	6	7
01	22	Fem.	++++	+++	+++	++	+	—	—	—
02	05	Masc.	++++	+++	+++	++	+	—	—	—
03	07	Fem.	++++	+++	+++	++	+	—	—	—
04	38	Fem.	++++	++++	++++	++	—	—	—	—
05	04	Fem.	++++	++++	++++	+++	++	+	—	—
06	01	Fem.	++++	++	++	+	—	—	—	—
07	04	Fem.	++++	+++	+++	+++	++	+	+	—
08	00*	Fem.	++++	+++	++	++	—	—	—	—
09	20	Masc.	++++	++	++	++	++	+	—	—
10	41	Masc.	++++	++++	++++	+++	+++	++	+	—
11	22	Fem.	++++	+++	+	—	—	—	—	—
12	33	Masc.	++++	+++	++	—	—	—	—	—
13	10	Masc.	++++	++++	+++	++	—	—	—	—
14	14	Fem.	++++	++++	++	+	—	—	—	—
15	17	Fem.	++++	++++	++++	++	+	+	—	—
16	29	Masc.	++++	++++	+++	+++	+	+	—	—
17	10	Masc.	++++	++++	++	+	+	+	—	—
18	31	Masc.	++++	++++	+++	+++	++	+	—	—
19	23**	Fem.	++++	+++	+++	++	+	+	—	—
20	16	Masc.	++++	++++	++++	***				
21	64	Masc.	++++	++++	++++	***				
22	29	Masc.	++++	++++	***					
23	15	Fem.	++++	***						

(*) — A idade exata do paciente foi de cinco meses.

(**) — Infecção mista por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*.

(***) — Ocorreu o óbito do paciente neste dia do tratamento.

(++++) — Mais de 200 parasitas no sangue periférico, por campo x1000 em gota espessa.

(—) — Esfregaço de sangue negativo para as formas assexuadas do parasita.

tou (100,00%) de negatificação. Um paciente manifestou infecção mista (*P. falciparum* e *P. vivax*) comportando-se como os demais. Neste grupo ocorreram quatro óbitos (17,39%), todos por insuficiência renal aguda, um dos quais apresentou infecção concomitante por *Clostridium welchii* (cf. quadro 4, tabela 4 e gráfico 1 e 2).

QUADRO 4 — Total de pacientes ao Grupo "D"; distribuição por faixa etária e sexo.

Sexo \ Idade (anos)	Idade (anos)				TOTAL
	Até—12	13—20	21—30	+ de 30	
MASCULINO	03	02	02	04	11
FEMININO	05	03	03	01	12
TOTAL	08	05	05	05	23

O período febril acompanhou a negatificação da parasitemia assexuada e se comportou praticamente igual nos grupos "B", "C" e "D". No grupo "A" houve uma pequena diferença, por ser mínima a parasitemia. No sexto dia todos os pacientes de todos os grupos apresentavam temperatura normal.

QUADRO 5 — Total de paciente segundo idade e sexo, tratados com Minociclina endovenosamente no Hospital de Moléstias Tropicais, Manaus, AM.

Sexo \ Idade (anos)	Idade (anos)				TOTAL
	Até—12	13—20	21—30	+ de 30	
MASCULINO	12	23	48	26	109
FEMININO	20	7	9	7	43
TOTAL	32	30	57	33	152

DISCUSSÃO

Coatney & Greemberg (1952) descreveram a atividade de vários antibióticos contra algumas espécies de plasmódios que infectam animais e seres humanos. No homem, o estudo de cinco antibióticos mostrou que a clortetraciclina, oxitetraciclina e cloranfenicol, exer-

cem variados graus de atividades contra *P. falciparum* e *P. vivax*. Por outro lado a penicilina e deidroestreptomicina mostraram-se ineficazes. Ruiz-Sanches *et al.* (1956) descreveram respostas semelhantes com tetraciclina. Rieckman *et al.* (1971 e 1972) conseguiram curar infecções por *P. falciparum* usando a tetraciclina. Resultados bem próximos foram descritos por Colwell *et al.* (1972).

Nossos resultados, embora usando um derivado mais novo da tetraciclina, confirmam as investigações anteriores, mostrando ação sobre malária resistente às cloroquinas. Ainda que não fossem feitos testes de sensibilidade dos pacientes que tomaram parte neste ensaio, estamos fazendo-os em pacientes observados em ambulatório com achados de muitos casos resistentes, coincidindo com a citação de Box *et al.* (1963). Em nossa opinião, muitos desses pacientes, tratados com a minociclina, eram infectados por cepas resistentes, haja vista haver resistência em nossa área (Ferraroni *et al.*, 1977).

Durante um primeiro estágio da infecção por *P. falciparum* quando o nível da parasitemia é baixo, pode não ser revelado o parasita no sangue periférico. Nestas circunstâncias, um tratamento com antibióticos do grupo das tetraciclina pode fazer minimizar os sintomas e, mais ainda, em áreas endêmicas, onde existir em larga escala alta parasitemia, o antibiótico pode curar a infecção. Assim sendo, se o paciente for tratado com derivado da tetraciclina e apresentar surtos febris, deve sempre ser lembrada a possibilidade da infecção ser por plasmódios.

O desaparecimento da febre e da parasitemia é, geralmente, menos rápido do que aqueles notados após o tratamento com as drogas padrão. Assim sendo, o tratamento com antibióticos não apresenta vantagem dos medicamentos clássicos, na fase aguda. No ano de 1961, os antibióticos não eram olhados como drogas promissoras na prevenção ou cura da malária (WHO, Inf. Tecn. n.º 226, 1961). Desde então as infecções por cepas cloroquinas-resistentes têm-se tornado um fato constante em várias áreas (Box *et al.*, 1963; Colwell *et al.*, 1972; Colwell *et al.*, 1972; Jaroovesama

et al., 1974; Rieckmann & Lopes-Antunano, 1971; Young & Johnson, 1972; Vazquez, 1975). Conseqüentemente, seria bem apropriado a verificação se os antibióticos podem ou não ser incluídos no tratamento da malária resistente às drogas-convencionais.

Malária resistente às cloroquinas é usualmente tratada com quinina, antagonista do ácido fólico, sulfonamidas, sulfonas ou combinação de dois ou mais componentes. Alguns pacientes não toleram bem essas drogas, por apresentarem sintomas gastrointestinais ou outros efeitos colaterais. A toxidez pode exercer ação na medula óssea ou nas hemácias (Goodman & Gilmar, 1965). Em vista disso, na dúvida de usar essas drogas, se severa anemia, leucopenia ou trombocitopenia for observada, antes ou durante o tratamento, o uso da minociclina é uma alternativa útil.

O tratamento das infecções maláricas resistentes a drogas com os agentes anti-maláricos clássicos, freqüentemente resulta numa supressão temporária dos sintomas e a parasitemia reaparece na recrudescência. Repetindo-se o mesmo esquema terapêutico, o que geralmente acontece, a leve parasitemia permanente provoca o estímulo antigênico e a pessoa torna-se parcialmente imune à infecção. Esta imunidade parcial pode então manter uma relativa parasitemia. A administração de derivados da minociclina nestes pacientes pode resultar em cura radical da infecção e então eliminar o reservatório, nas áreas endêmicas de malária resistente.

O estado imunitário dos pacientes, que fizeram parte de nosso ensaio, pode ter tido grande significado no grau de efetividade do tratamento por se tratar de pacientes em área endêmica. Um de nossos pacientes, caucasiano, vindo dos Estados Unidos da América do Norte, onde não há essa endemia (CCDC Malaria Surveillance, 1976) recrudescceu no 12.º dia. Estudos posteriores deverão ser realizados em pacientes não imunes para verificar se há ou não o fenômeno da recrudescência.

Nossos achados, apresentados neste trabalho, indicam que a minociclina tem seu valor no tratamento da malária por *P. falciparum*, embora sua ação esquizotóxica seja lenta.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Jorge Árias pela revisão do manuscrito, à senhorita Maria José Nogueira do Nascimento pela colaboração junto ao SAME, assim como ao corpo clínico do Hospital de Moléstias Tropicais de Manaus pela valiosa e dedicada atenção dada aos pacientes durante a realização da pesquisa.

Summary

The aim of this study was to evaluate the anti-malarial activity of Minocyclina since we were finding resistant strains of *Plasmodium falciparum* in our area. We administered, intravenously, a total of 600 to 700 mg of this drug in 5 to 6 doses respectively at 12 hour intervals. Each dosage was dissolved in 200 ml of 5% glucose solution, applied at 2 ml per minute. This test was conducted over a 31 month period on a selected group from 534 patients in the Hospital de Molestias Tropicais (Manaus, Amazonas, Brazil) with *falciparum* malaria. Negative periferic asexual parasitemia occurred maximally after seven days of treatment. The results of this work indicate that Minocyclina is effective in the treatment of *falciparum* malaria, even though its schizonticidal action is slow.

BIBLIOGRAFIA CITADA

- BOX, E.D.; BOX, Q.T. & YOUNG, D.
1963 — Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* from Porto Velho, Brazil. — *Americ. Journ. Trop. Med.*, 12 : 300-304.
Center for Diseases Control — (Malaria surveillance August, 1976).
- CLYDE, D.F.; MILLER, R.M.; DUPONT, H.L. & HORNICK, R.B.
1971 — Anti-malarial effects of Tetracycline in man. *Journ. Trop. Med. Hyg.*, 74 : 238-242.
- CLYDE, D.F.; GILMAN, K.H. & MCCARTHY, V.C.
1975 — Anti-malarial effects of clindamycin in man. *Journ. Trop. Med. Hyg.*, 24(2) : 369-370.
- COATNEY, G.R. & GREEMER, J.
1952 — The use of antibiotics in the treatment of Malaria. *Ann. N. Y. Acad. Scis.*, 55 : 1075-1081.
- COLWELL, E.J.; RIECKMANN, R.L.; INTRAPRAZERT, R. & TIRABUTANA, C.
1972b — Minocycline and Tetracycline treatment of acute *falciparum* malaria in Thailand. *Amer. Journ. Trop. Med. Hyg.*, 21(2) : 144-149.

- COLWELL, E.J.; RIECKMANN, R.L.; D.U.M. & SANONG KOSAKAL
1972a — Tetracycline treatment of chloroquine-Resistant *Falciparum* Malaria in Thailand **JAMA.**, 200(5):684-686, may 1.
- CONTACOS, P.G.; LUNN, J.S. & COATNEY, G.R.
1963 — Drug-resistant falciparum malaria from Cambodia and Malaya. **Trans. Royal Socie. Trop. Med. Hyg.**, 57(6) : 417-424.
- DE LEON, A.D.
1937 — U.S. Public. Health Rep., 52, 42.
- DOURADO, H. VIEIRA
1973 — Terapeutica da Malária com Minociclina — **Rev. Bras. Clin. Terap.** Vol. 2 — N.º 2, 79-80.
- EBSAWA, I. & FUKUYAMA, T.
1975 — Chloroquine resistance of *Plasmodium falciparum* in West Irian and East Kalimantan. **Ann. Trop. Med. Parasit.**, 59(3) : 275-282.
- FERRARONI, J.J.; WAKI, S. & SUZUKI, M.
1977 — Resistência do *Plasmodium falciparum* às cloroquinas no Estado do Amazonas detectada pelo método *in vitro*. **Acta Amazonica** 7(1) : 147-148.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.
1965 — **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 3rd ed. New York. The Mac Millan Company, 1785 pp.
- JAROONVESAMA, N.; THARINASUTA & MUANGMANEE, L.
1974 — Recreatescence, poor response or resistance to quinine of falciparum malaria in Thailand. **Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth**, 5(4) : 504-509.
- LATIF ABDUL, M. & YAHYA KHALID, S.
1971 — Trimethoprim - Sulphamethoxazole In : *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria — The Medicus Karachi, Sind. (W. Pakistan), 42(6) : 310-314.
- LEWIS, A.N. & PONNAMPALAM, J.T.
1975 — Supression of malaria with monthly administration of combined sulfadoxine and pyrimethamine. **Ann. Trop. Med. Parasit.**, 69(1) : 1-12.
- NEIVA, ARTHUR
1910 — Veber die bilding einer chininresistenten race des malariaparasitem (formação de raça de protozoário do paludismo resistente à quinina) — **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** II, 2(1), RJ.
- NIVEM, J.C.
1938 — Sulphanamide in the treatment of Malaria. **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.**, 32(3) : 413-418.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE
1975 — **Manual de Diagnóstico da Malária** — Publicação Científica 276 : 94-97.
- RIECKMAN, K.H. & LOPES-ANTUNANO, F.J.
1971 — Chloroquine resistant of *Plasmodium falciparum* in Brazil detected by a simple in vitro method. **Bull. WHO.**, 45(2) : 157-167.
- RIECKMAN, K.H.; POWEL, R.D.; MACNAMARA, J.V.; D. WILLERSON, J.R.; KASS, L.; FRISHER, H. & CARSON, P.E.
1971 — Effects of tetracycline against chloroquine-resistant and chloroquine sensitive, *Plasmodium falciparum*. **Amer. Jour. Trop. Med. Hyg.**, 20(6) : 811-815.
- RIECKMAN, K.H.; WILLERSON, J.R., W.D.; CARSON, P.E. & FRISHER, H.
1972 — Effects of tetracycline against drug resistant falciparum malaria **Proceeding of the Helminthological Soc. of Washington**, 39, 339-347, special issue.
- RUIZ-SANCHES, F.; RUIZ-SANCHES, A. & NARANJO-GRANDE, E.
1956 — Treatment of malaria with tetracycline antibiotic. **Med. Clin. Terap.**, 3:193-196.
- RUIZ-SANCHES, F.; CASILLAS, J.; PAREDES, M.P.E.; VAZQUEZ, JUAN & RIEBELING, R.
1952 — Terramycin in the treatment of malaria. **Antib. and Chemotherapy**, 2(1) : 51-57.
- RUIZ-SANCHES, F.; NIEVES, M.; QUEZADA, M.; PAREDES, M. & RIEBELING, R.
1951 — El tratamiento del paludismo com Aureomicina. **Rev. Medicina (Mexico)**, 31 : 183-188.
- RYAN, B.P.
1975 — Sulphadoxine and pyrimethamine in the treatment of falciparum malaria in Vietnam. **Med. Journ. Aust.**, 25:101-103.
- VAZQUEZ, F. BALDA
1975 — Quimioterapia en areas con transmission malarica persistente y resistencia del plasmodium a la cloroquina en Panamá. **Bull. Ofic. Panam.**, 531-540.
- WALKER ARTHUR, J. & LOPES-ANTUNANO, F.J.
1968 — Responses to drugs of South Americam strains of *Plasmodium falciparum*. **Trans. Royal Societ of Trop. Med. Hyg.**, 62, 654.
- WILLERSON, D. JR.; RIECKMANN, K.H.; CARSON, R.E. & FRISCHER, H.
1972 — Effects of minocycline against chloroquine — resistant falciparum Malaria. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 21(6):857-862.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION
1961 — Chemotherapy of Malaria. **Tech. Rep. Serv.**, n.º 226, 92 pp.
- YOUNG, M.D. & JOHNSON, C.M.
1972 — *Plasmodium falciparum* malaria in Panamá resistant to 4-aminoquinoline drugs. **Amer. Journ. Trop. Med. Hyg.**, 21 : 13-17.