

## RESULTADO DO USO DE UM ESQUEMA TERAPÊUTICO PARA *PLASMODIUM VIVAX* EM CINCO DIAS EM TRÊS MUNICÍPIOS DA ILHA DE SÃO LUÍS, ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL

Antonio Rafael da Silva, Conceição de Maria Pedrozo Silva, Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco e José Ribamar Carvalho Branco Filho.

Foram tratados pela Cloroquina, 1500mg (em três dias) e Primaquina, 75mg (adulto 15mg x 5 dias) 1232 pacientes acometidos de malária por *Plasmodium vivax*, na Ilha de São Luís-MA, no período de janeiro de 1984 a dezembro de 1985. Destes casos, 499 (40,5%) concluíram o tratamento; 164 (13,3%) encontram-se em fase de verificação de cura e 569 (46,2%) que o abandonaram. Dentre os pacientes (10%) concluíram 448 (90%) curaram-se, e 51% recaíram. Estes responderam ao curso de tratamento com o mesmo esquema.

**Palavra-chaves:** Malária. *Plasmodium vivax*. Tratamento de campo.

A malária continua sendo a mais importante endemia brasileira. Mais de 500 mil casos notificados no Brasil dão a dimensão do problema que promete aumentar caso perca a atual sistemática de controle da endemia. A Região Amazônica é responsável por mais de 95% dos casos de malária e o Estado do Maranhão responde por 12% dos casos notificados.

Na Ilha de São Luís, estudos anteriores mostraram que 80% dos casos de malária são causados pela espécie *P. vivax* e a transmissão domiciliar<sup>11</sup> faz-se pela picada do *Anopheles (N) aquasalis*, vetor primário da doença. Alguns fatos contribuem para a persistência da malária em nosso meio. Dentre eles a situação geográfica das áreas onde dominam as águas salobras que são meios ideais para a criação daquela espécie vetora, presença de casas desprotegidas e não dedetizadas<sup>11</sup> e a própria falta de DDT. Somado a esses, o precário Sistema Estadual de Saúde que na Ilha é incapaz de oferecer vigilância sobre os casos maláricos.

O esquema terapêutico recomendado pela SUCAM, para o tratamento radical da malária por *P. vivax*, é de 14 dias e utiliza as drogas Cloroquina ou Amodiaquina e a Primaquina<sup>13</sup>. Este esquema prolongado, apesar de eficaz, provoca excessivo número de abandono de tratamento, o que levou Silva e cols<sup>12</sup> em 1981 e 1982 a experimentarem um esquema alternativo de tratamento, utilizando a associação Cloroquina + Primaquina + Pirimetamina, durante

três dias com índices de cura de 96%<sup>12</sup>. Esses autores mencionaram que a terapêutica para o *P. vivax* com Cloroquina em três dias e Primaquina em cinco dias, poderia vir a ser o esquema ideal para a terçã benigna<sup>12</sup>.

É o que objetiva este trabalho, propondo substituir os esquemas anteriormente relatados.

### MATERIAL E MÉTODOS

O experimento teve lugar na Ilha de São Luís, nas localidades dos municípios de São Luís, Paço do Lumiar e São José de Ribamar (Figura 1), no período



Figura 1 - Mapa da Ilha de São Luís. (Escala 1: 200)

Trabalho realizado na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão em colaboração com a SUCAM. Endereço para correspondência: Departamento de Patologia da UFMA. 65000 São Luís, MA.

de janeiro de 1984 a dezembro de 1985. O diagnóstico do Caso Malárico e seu acompanhamento até a cura deram-se por critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, baseados em:

a) catalogação dos casos em ficha especial contendo identificação, procedência, sintomatologia e exame físico, além de toda uma seqüência para controle de tratamento;

b) coleta de lâmina pela técnica da gota espessa, corada pelo método de Giemsa;

c) leitura de cem campos microscópicos para confirmação da negatividade da lâmina;

d) tratamento dos pacientes conforme esquema terapêutico proposto na Tabela 1;

e) o controle de cura baseou-se na remissão do quadro clínico e no exame das lâminas de verificação de cura (LVC), colhidas 24 horas após a última dose do medicamento, com 15 e de 30 em 30 dias até completar 6 meses, ao fim dos quais os pacientes eram considerados curados;

f) os casos rotulados como infecção mista (*P. falciparum* + *P. vivax*) são aqueles cuja infecção inicial foi por *P. falciparum* e que recaíram posteriormente com malária por *P. vivax*, e, quando submetidos ao tratamento para esse plasmódio, curaram-se;

g) os anos de 1986 e 1988 foram considerados controles e nesse último elegeu-se a comunidade de Inhaúma, onde existem somente casos autóctones, pa-

Tabela 1 – Tratamento radical das infecções por *Plasmodium vivax* em esquema de 5 dias, na Ilha de São Luís – MA, em 1984-1985.

Grupo etário	Comprimidos			Primaquina***	
	Cloroquina* ou Amodiaquina**	1º dia	2º dia	3º dia	(5 dias)
< 6 meses	1/4	1/4	1/4	–	–
6 a 11 meses	1/2	1/2	1/2	–	1/2
1 a 2 anos	1	1/2	1/2	–	1/2
3 a 6 anos	1	1	1	–	1
7 a 11 anos	2	1 1/2	1 1/2	–	2
12 a 14 anos	3	2	3	1	–
> 14 anos	4	3	3	1	–

\* Aralen 150mg base. \*\* Camoquim 200mg base. \*\*\* Primaquina para criança 5mg base e adulto 15mg base.

ra um rigoroso controle de tratamento e de cura.

h) por tratar-se de um experimento de campo, retirou-se do controle qualquer paciente com possibilidade de ter-se reinfectado.

## RESULTADOS

A Tabela 2 mostra que durante o biênio de 1984/85, foram notificados 1922 casos de malária na Ilha de São Luís. Destes 1378 foram por *Plasmodium*

*vivax* equivalente a 71,7% e os restantes dos casos devidos ao *Plasmodium falciparum* e infecção mista (*P. falciparum* + *P. vivax*).

A Tabela 3 mostra a origem e a faixa etária de 1232 casos de malária por *Plasmodium vivax* tratados com esquema de 5 dias, predominando os autóctones com índices de 63,8%. Observar ainda que o sexo masculino é o mais acometido e em se tratando de casos importados acometem 5 vezes mais que o sexo feminino. Quanto à faixa etária, todas são acometidas em maior ou menor proporção.

Tabela 2 – Distribuição dos casos de malária na Ilha de São Luís-MA, de acordo com a forma parasitária em 1984/1985.

Forma parasitária	1984	1985	Total	Percentual
<i>Plasmodium vivax</i>	524	854	1378	71,7
<i>Plasmodium falciparum</i>	215	315	530	27,6
<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>	6	8	14	0,7
Total	745	1177	1922	100,0

Tabela 3 – Distribuição dos casos de malária por *P. vivax*, ocorridos na Ilha de São Luís-MA, tratados com esquema de cinco dias, segundo a faixa etária, origem e o sexo, em 1984/1985.

Idade	Autóctones			Importados			Total	Percentual
	Masc.	Fem.	%	Masc.	Fem.	%		
0—23 meses	12	4	1,3	4	—	0,3	20	1,6
2—4 anos	30	34	5,2	8	12	1,6	84	6,8
5—9 anos	81	38	9,6	16	7	1,9	142	11,5
10—14 anos	103	50	12,5	7	12	1,5	172	14,0
15—19 anos	83	45	10,4	57	12	5,6	197	16,0
20—24 anos	46	31	6,2	117	12	10,5	206	16,7
25—30 anos	26	8	2,8	50	3	4,3	87	7,1
> 30 anos	137	58	15,8	110	19	10,5	324	26,3
Subtotal	518	268		369	77			
Total	786 (63,8%)			466 (36,2%)			1232	100,0

A Figura 2 mostra que 72% dos casos tratados pertencem ao sexo masculino. Pode-se observar ainda que 518 casos ocorridos em homens são autóctones, assim como em 268 mulheres. A Figura 2 demonstra, ainda, a relação entre casos autóctones e importados, para quaisquer dos sexos acometidos.

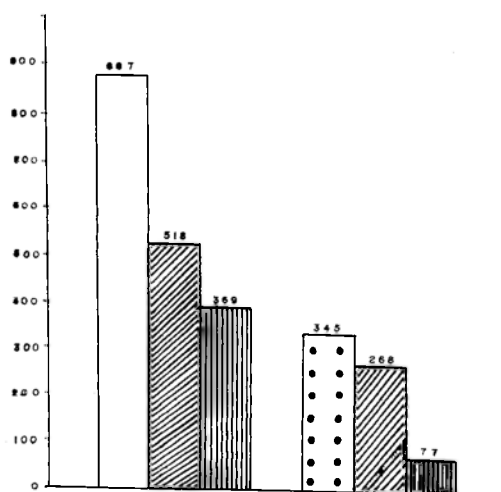


Figura 2 – Distribuição dos casos de malária por *Plasmodium vivax*, segundo sexo e origem, ocorridos na Ilha de São Luís, Maranhão, em 1984/1985.

A Tabela 4 avalia o que aconteceu com os tratados, durante o período em que foram acompanhados. Nela verifica-se que 1232 pacientes receberam tratamento e que somente 499 (40,5%) o concluíram, estando 164 (13,3%) em fase de seguimento.

É relevante e epidemiologicamente importante assinalar que 569 (46,2%) pacientes abandonaram a terapêutica por motivo de viagem ou espontaneamente, contribuindo para vulnerar áreas consideradas indenes e transformar em malarigenas aquelas receptivas, como observou-se durante o experimento.

Quanto ao município de São Luís, é o mais vulnerável, tem o maior contingente de casos importados e por isso, explica-se o grande número de abandono de tratamento.

Na Tabela 5, dos 499 casos inteiramente concluídos, ocorreu a cura em 448 deles representando um índice de 89,8%. Os outros 51 pacientes que apresentaram parasitemia durante o decorrer da análise das lâminas de verificação de cura, curaram-se com a repetição do mesmo esquema terapêutico.

Ao término do trabalho em dezembro de 1985 com 13,3% (Tabela 4) de LVCs em andamento, pode-se concluir que o percentual aproximado de 90% de curados no curso do primeiro tratamento foi significativo, ainda mais pelo fato de os casos que recaíram (Tabela 5) terem-se curado com o emprego do mesmo esquema. Em 1986, foram tratados e concluídos, com esquema de 5 dias, 617 pacientes com malária por *P. vivax*. Cinqüenta pacientes recaíram (8%), curando-se com a repetição do tratamento. Em 1988, na localidade de Inhaúma, trataram-se 20 casos de terçã benigna em ambos os sexos, com idade entre 3 e 76

Tabela 4 – Distribuição dos casos de malária por *P. vivax* tratados com esquema de 5 dias, na Ilha de São Luís-MA, em 1984/1985.

Casos de Malária tratados	Municípios da Ilha de São Luís-MA			Total	Percentual
	São Luís	Paço do Lumiar	S. José Ribamar		
Concluídos	251	53	195	499	40,5
LVCs em andamento	135	–	29	164	13,3
Abandonaram o tratamento	561	4	4	569	46,2
<b>Total</b>	<b>947</b>	<b>57</b>	<b>228</b>	<b>1232</b>	<b>100,0</b>

Tabela 5 – Distribuição dos casos de malária por *P. vivax* tratados com esquema de 5 dias e com controle de 180 dias na Ilha de São Luís-MA, em 1984/1985.

Casos concluídos	Municípios da Ilha de São Luís-MA			Total	Percentual
	São Luís	Paço do Lumiar	S. José Ribamar		
Curados	231	48	169	448	89,8
Recaídas	20	5	26	51	10,2
<b>Total</b>	<b>251</b>	<b>53</b>	<b>195</b>	<b>499</b>	<b>100,0</b>

anos. Findo o prazo de acompanhamento, 2 pacientes recaíram (10%) na 3ª LVC e curaram-se com a repetição do tratamento.

### DISCUSSÃO

O conhecimento da sensibilidade do *Plasmodium vivax* às drogas convencionais torna a terapêutica da malária para essa forma parasitária arma importante para o seu controle. Além disso, há concordância geral entre os autores de que o tratamento à base de Cloroquina (Aralen) durante 3 dias e Primaquina em 14 dias e atualmente a associação Cloroquina + Primaquina + Pirimetamina em esquema de 3 dias, é efetivo, de acordo com estudos bem controlados<sup>6 11 12 14</sup>. O esquema terapêutico proposto, consistindo na associação de um 4-amino-quinoleínico (Cloroquina ou Amodiaquina) e um 8-amino-quinoleínico (primaquina), tem por base as informações supracitadas e as respostas obtidas pelo tratamento radical, utilizando-se Primaquina em doses de 15mg durante 5 dias em diversas áreas<sup>2 7 9 10</sup>.

De acordo com Bruce-Chwatt<sup>3</sup>, e relatório da WHO<sup>15</sup>, as drogas antimaláricas podem ser classificadas, de acordo com a fase em que atuam no ciclo evolutivo do parasita no homem, em: esquizotocidas sanguíneas, esquizotocidas tissulares e gametocito-

cidas. A Cloroquina quando usada isoladamente suprime as manifestações clínicas da terçã benigna, sem interferir na infecção tecidual, ao nível do fígado. A Primaquina, pela sua utilidade como esquizotocida tissular, preenche esta lacuna exterminando as formas teciduais do *P. vivax* de evolução lenta (hipnozoítas)<sup>5</sup>, levando assim a cura radical da doença. Ressalta-se que, apesar do seu emprego há vários anos, sabe-se muito pouco sobre seu mecanismo de ação, seu metabolismo e as bases de sua toxicidade diretamente proporcional ao número de dias para obter a cura radical<sup>7</sup>.

Arnold e cols<sup>1</sup>, utilizando doses subcurativas de Primaquina em voluntários, induziram resistência em malária por *P. vivax*. Verificaram, no entanto, que os gametócitos derivados de cepas resistentes à Primaquina não eram infectantes para o homem. Presentemente não se discute a sua utilização na terapêutica radical da malária por *P. vivax*. O que se deve fazer é usá-la criteriosamente, porque os 8-amino-quinoleínicos são os antimaláricos que eliminam as formas teciduais tardias responsáveis pelas chamadas “recaídas” da terçã benigna<sup>3</sup>.

A nosso ver, o problema a ser discutido é o tempo durante o qual a droga deve ser utilizada e o que se deve fazer para curar clinicamente o paciente e epidemiologicamente evitar o abandono do tratamento

que, em nossa casuística, alcançou cifras de 46,2% (Tabela 4) mesmo num esquema de curta duração. Este fato em si justifica a necessidade de utilização de um esquema reduzido, pois os principais motivos de abandono de tratamento encontrados foram a necessidade de retorno ao trabalho e a maneira como a SUCAM insiste em apropriar-se da terapêutica não deixando ao alcance do paciente. Ainda insistindo na justificativa do emprego da Primaquina em 5 dias, comprovou-se, no decorrer do experimento, que muitos casos autóctones ocorreram a partir de casos importados e como aqueles foram a maioria (63,8%), e estes de significativa importância na disseminação da endemia, recomenda-se o esquema simplificado. Ademais os estudos de Roy e cols<sup>9</sup> 10, Basaraj<sup>2</sup> e citação de Pampana<sup>8</sup>, obtendo índices de cura de até 99% com cepas nativas da Índia, sendo que as taxas de recaídas não excederam a 5%, fortalecem nossos argumentos.

A evidência dos achados é de significativa importância clínica, pois o esquema proposto reduz a pouco mais de um terço a dose total de 14 dias (Tabela 1). Além disso, a redução da dose de Primaquina diminui substancialmente o custo operacional do tratamento e as possibilidades de abandono e diminui a suscetibilidade dos eritrócitos à ação da Primaquina. Especialmente nos indivíduos da raça negra pode determinar efeitos colaterais graves como hemólise intravascular, anemia e icterícia, embora essa condição para os farmacologistas Goodman e Gilman<sup>4</sup>, e em nossa experiência, seja rara quando se emprega a Primaquina em doses habituais.

Com base em nossos resultados e em trabalhos anteriores de Silva e cols<sup>12</sup>, que obtiveram percentuais de cura de 94% e 96% nos esquemas de 14 e 3 dias respectivamente, verifica-se que em nosso meio a terapêutica para a malária por *P. vivax* não oferece problemas, pelo menos até o presente momento. A razão é saber qual o esquema mais eficiente, mais barato e com menores possibilidades de abandono.

Tais resultados levam os autores a concluir o seguinte:

a) para as cepas de *Plasmodium vivax* que circulam no Maranhão o tratamento, com Cloroquina (3 dias) e Primaquina (5 dias), apresenta excelentes resultados.

b) esse esquema devia ser empregado pela SUCAM a nível de campo e pelos profissionais de saúde em seus consultórios, pois o esquema de 14 dias leva a índices altos de abandono e o de 3 dias, apesar de bastante eficiente, é mais dispendioso.

c) cuidado na avaliação de campo para não se confundir reinfeções com recaídas, levando a falsas interpretações.

d) cada área deve proceder a reavaliações do seu esquema terapêutico.

## SUMMARY

*A uniform therapeutic schedule of Chloroquine 1500mg (three days) and Primaquine 75mg (adult 15mg x 5 days) was used in 1232 patients suffering from malaria due to Plasmodium vivax occurring in Island of São Luis Maranhão State in the period between January of 1984 and December 1985. Of the cases, 499 (40.5%) concluded treatment, and of these 448 were cured. Fifty one patients who relapsed responded to a second course of the treatment.*

*Key-words:* Malaria. *Plasmodium vivax*. Field's treatment.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nosso profundo agradecimento e respeito pelo trabalho dos integrantes do Posto Comunitário de Inhaúma, que assumiram a vigilância da malária de maneira eficiente e despreendida. Também aos estudantes de medicina do 8º período à época que colaboraram na primeira etapa do trabalho e até apresentaram uma pesquisa para a Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Muito do que escreveram consta neste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold J, Alving AS, Clayman CB. Induced Primaquine resistance in vivax malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 55: 345-50, 1961.
2. Basaraj HR. Observations on the treatment of 678 malaria cases with Primaquine in an area from malaria transmission in Mysore State. Indian Journal Malaria, 1960.
3. Bruce-Chwatt LJ. The role of drugs in a malaria program. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 21: 731-35, 1972.
4. Goodman JS, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1973.
5. Krotoski WA, Krotoski DM, Garnham PC, Bray RS, Killick-Kendrick R, Draper CC, Targett GA, Guy MW. Relapses in primate malaria: discovery of two populations of exoerythrocytic stages. Preliminary note. British Medical Journal 280: 153-154, 1980.
6. Melo JEM. Tratamento de malária com uma associação de três drogas na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil. Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais 33: 75-85, 1981.

7. Organización Mundial de la Salud. La biología de los parasitas del paludismo. Serie de Informes Técnicos nº 743. Ginebra, 1987.
8. Pampana, E. Eradicación de la malaria. Centro regional de Ayuda Técnica. Mexico, 1966.
9. Roy RG, Chakrapani KP, Dhinakaran D, Sitaraman NL, Ghosh RB. Efficacy of 5-day Radical treatment of *P. vivax* infections in Tamil Nadu. *Indian Journal of Medical Research* 65: 652-656, 1977.
10. Roy RG, Shanmugham CA, Chakrapani KG, Ganmesan AV. Results of 5-days course of radical treatment of *Plasmodium vivax* in six districts of Tamil Nadu. *Indian Journal Medical Research* 69: 939-43, 1979.
11. Silva AR. Malária na Ilha de São Luis - Maranhão. Determinantes de sua persistência e perspectiva de participação comunitária para interromper a transmissão. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1985.
12. Silva AR, Carneiro EWB, Santos HJ. Resposta dos plasmódios humanos aos antimaláricos na Ilha de São Luis, estado do Maranhão, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 26: 139-146, 1984.
13. SUCAM. Manual de terapêutica de malária. 3ed. Brasília, 1982.
14. Vargas CF. Informe preliminar sobre el tratamiento del paludismo con una asociación de tres drogas. Serviço Nacional de la Malaria, Documento mimeo, Bogotá, 1964.
15. WHO. Chemotherapy of malaria and resistance of anti-malarials. Technical Report Series nº 529. Geneva, 1973.