

Resposta clínico-parasitológica ao tratamento com quinino associado à doxiciclina em casos de malária *falciparum* não-complicada

Clinical-parasitological response to treatment with quinine associated to doxycycline in uncomplicated *falciparum* malaria

Oswaldo Leal¹, Elaine Azevedo Soares Leal¹, Franklin Roberto Pereira Borges Júnior¹, Maria Luiza Torres Paez¹, Sebastião Teodósio² e José Tavares-Neto³

Resumo A resposta de portadores de malária *falciparum*, não-complicada, ao tratamento com quinino mais doxiciclina foi pesquisada em ensaio clínico aberto. A maioria dos portadores (76,2%; n=16) apresentaram plasmódios sensíveis e 23,8% (n=5) resistentes. Este esquema terapêutico parece ser ainda boa opção nos casos de malária *falciparum* não-complicada.

Palavras-chaves: Malária *falciparum*. Resistência. Tratamento. Quinino. Doxiciclina.

Abstract The response of patients with uncomplicated *falciparum* malaria to quinine plus doxycycline was studied in an open clinical trial. The majority (76.2%; n = 16) had plasmodia sensitive to the treatment and 23.8% (n = 5) were resistant. This therapeutic scheme appears to be a good option in uncomplicated *falciparum* malaria.

Key-words: *Falciparum* malaria. Resistance. Treatment. Quinine. Doxycycline.

O aumento progressivo de cepas do *Plasmodium falciparum* resistentes aos antimaláricos tem fomentado, em todo mundo, a realização de estudos visando o desenvolvimento de novas drogas¹², bem como a modificação de esquemas terapêuticos já existentes ou inclusão de drogas já conhecidas e em novas associações. No entanto, no Estado do Acre, não se dispõe de informações acerca da resistência *in vivo* das cepas circulantes em seu território.

O Estado do Acre contribui com 2% (7.774 casos) do total de casos de malária da Amazônia legal, concentrados na região do Baixo Acre, mais especificamente, nos municípios de Plácido de Castro e Acrelândia¹⁰. Além disso, o contínuo fluxo migratório na fronteira Brasil - Bolívia, tendo o município de Plácido de Castro como um dos pontos de convergência, justificou a escolha dessa área

estratégica para estudar a resposta clínico-parasitológica de portadores de malária por *P. falciparum* não-complicada, ao tratamento com quinino associado à doxiciclina^{9 15}.

Nesse ensaio clínico, não-controlado e não-randomizado, realizado no período de abril a agosto de 2001, foram incluídas somente pessoas com idade acima de oito anos, com monoinfecção por *P. falciparum* (pesquisado pela gota espessa), que concordassem ficar internados durante 5 dias e que após a alta permanecessem na área de estudo durante o período de seguimento. Foram também excluídos as gestantes, os pacientes com doença crônica ou infecciosa concomitante, portadores de malária *falciparum* grave ou complicada (malária cerebral, malária pulmonar, formas colérica e biliosa de malária grave), portadores de história de hipersensibilidade

1. Hospital Dr. Manoel Marinho Monte (Plácido de Castro, AC) da Secretaria de Estado de Saúde do Acre, Rio Branco, AC. 2. Fundação Nacional de Saúde do Acre, Rio Branco, AC. 3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

Trabalho realizado no Hospital Dr. Manoel Marinho Monte (Plácido de Castro, AC) da Secretaria de Estado de Saúde do Acre (SESACRE), como parte do trabalho de conclusão do Curso de Mestrado em Medicina e Saúde do Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da UFBA. Apoio de financiamento: SESACRE, FUNASA e CNPq.

Endereço para correspondência: Dr. Oswaldo Leal. Alameda Paineiras 239, Bairro Chácara Ipê, 69911-860 Rio Branco, AC.

e-mail: ms.osvaldo@ac.gov.br; ms.osvaldo@uol.com.br.

Recebido para publicação em 30/10/2002

Aceito em 8/9/2003.

aos medicamentos do esquema terapêutico ou aqueles que discordaram em participar do estudo ou não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Estadual do Acre.

Após a avaliação clínica e da gota espessa quantitativa (n° de parasitos por mm³), os pacientes foram internados (fase 1) no Hospital Dr. Manoel Marinho Monte, do município de Plácido de Castro, durante 5 dias com a administração supervisionada do seguinte esquema terapêutico: (a) sulfato de quinino, oral (comprimidos de 500mg), durante os três primeiros dias, sendo a dose diária dividida a cada 12 horas e conforme a idade (até 11 anos: 1.000mg; de 12 a 14 anos: 1.500mg; e acima de 15 anos: 2.000mg); (b) doxiciclina, oral (comprimidos de 100mg), durante os 5 dias de internação hospitalares, sendo também a dose diária dividida a cada 12 horas (até 11 anos: 100mg; de 12 a 14 anos: 150mg; e acima de 15 anos: 200mg); e (c) primaquina, oral (comprimido de 15mg), dose única no primeiro dia de internação, sendo a dose também de acordo com a faixa etária (até 11 anos: 15mg; de 12 a 14 anos: 30mg; e acima de 15 anos: 45mg)⁹. Cada medicamento era do mesmo lote, todos dentro do prazo de validade e fornecidos pela FUNASA. A utilização da Primaquina, nesse esquema terapêutico, deveu-se a sua ação gametocitocida^{5 16}.

A fase 2 do estudo foi da alta hospitalar (6º dia) até o 29º dia. Durante as fases 1 e 2, os exames de gota espessa (avaliação quantitativa por mm³) e as avaliações clínicas foram realizadas nos dias 1º, 2º, 4º, 6º, 8º, 15º, 22º e 29º, respectivamente D0, D1, D3, D5, D7, D14, D21 e D28. Os pacientes não retornaram aos locais de origem até o término da investigação. Todas as lâminas positivas e 10% das negativas foram reavaliadas por outro examinador (microscopista) da FUNASA e que desconhecia o resultado parasitológico anterior ou qualquer outra informação sobre o paciente. A resposta clínica foi avaliada pesquisando os sintomas e os indicadores de exame físico (ausência de palidez cutânea-mucosa, icterícia e/ou visceromegalias, principalmente). A resposta parasitológica foi classificada em sensível (S), RI, RII ou RIII, seguindo os critérios da OMS¹¹. A tolerância aos medicamentos, foi avaliada através da inclusão nas avaliações clínicas da ocorrência de efeitos adversos relacionados aos medicamentos utilizados.

O estudo estatístico das variáveis quantitativas foi realizado por método descritivo (distribuição das freqüências), e as análises por teste não-paramétrico (teste exato de Fisher). Das variáveis contínuas, foram estimadas as médias e desvios-padrão, aplicando o teste t de Student. Nas análises estatísticas, a diferença considerada significativa se a probabilidade do erro tipo I(a) tinha valor $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$).

Foram selecionados 29 pacientes, dos quais 8 não preencheram os critérios de inclusão e 21 pacientes foram incluídos no estudo. Não houveram falhas de

acompanhamento durante as duas fases do estudo. Não foi observada, clinicamente, intolerância aos medicamentos utilizados. Em relação aos sintomas, em D0 predominaram as queixas de febre (90,5%), mialgias (81%), cefaléia (76,2%), calafrios (71,4%), sudorese (52,4%), artralguas (52,4%) e tonturas (33,3%). O número médio de parasitos/mm³ em D0 foi de 2.143 ($\pm 2.488,67$), com limites de 4 a 10.000 parasitos por mm³. Os pacientes foram divididos em dois grupos, considerando a sensibilidade ou resistência que os plasmódios apresentaram ao esquema terapêutico utilizado: Sensíveis (S) ou Resistentes (RI). No D28, cinco (23,8%) pacientes foram incluídos no grupo RI e todos os outros (n=16) incluídos no grupo S.

Nenhum dos vinte e um pacientes incluídos no estudo, usou anti-maláricos nos 30 dias que antecederam o início dos sintomas e todos relataram durante o primeiro atendimento a ocorrência de pelo menos um episódio anterior de malária, sem discriminar a espécie de plasmódio.

Na Tabela 1, foram descritas as parasitemias, de D0 a D3, entre os casos do grupo S e do grupo RI, sendo as diferenças observadas não-significantes ($p > 0,39$), apesar da ampla variação das parasitemias. Mas, em D5 todos os 21 pacientes apresentaram clareamento parasitológico (parasitemia nula). Também, quando da alta hospitalar (D5), todos os 21 pacientes estavam assintomáticos e somente dois pacientes (ambos do grupo S) tinham icterícia e outros 2 mucosas descoloradas (um do grupo S e um do RI). Em D7 (fase 2), todos os pacientes permaneceram assintomáticos e aqueles (n=2) com mucosas descoloradas assim permaneceram. Dos 5 pacientes classificados como RI, quatro estavam assintomáticos em D28 e parasitemia positiva (limites de 25 a 6.000 parasitos/mm³); o quinto caso ficou sintomático (febre, calafrios, sudorese, cefaléia, mialgias e artralguas) dois dias (D26) antes do exame parasitológico (D28), com parasitemia de 6.000mm³.

Um terço (n=7) dos pacientes apresentaram formas gametócitas no sangue periférico: um paciente em D3 (grupo S), um em D5 (grupo S), quatro em D7 (sendo 3 do grupo RI e 1 do grupo S) e um em D28 (grupo RI). Este último paciente também possuía formas adultas no sangue periférico. Portanto, dos 16 pacientes do grupo S, três (18,8%) apresentaram formas gametócitas e entre os 5 do grupo RI em quatro (80%) houve o mesmo achado, sendo essa diferença significativa (teste exato de Fisher, $p < 0,03$).

A multiplicidade de esquemas terapêuticos utilizados em todo mundo, objetivando maior eficácia no controle de cepas resistentes do *P. falciparum*, se por um lado visa contornar problemas regionais de resistência¹⁴, por outro dificulta sobremaneira a comparação de resultados. Enquanto em alguns países amazônicos, como a Venezuela⁴ e a Colômbia²,

Tabela 1-Parasitemias dos pacientes com malária falciparum não-complicada, sensíveis e resistentes ao esquema com quinino + doxiciclina, nos dias D0, D1 e D3.

Dia/parasitemia (em mm ³)	Grupo		r*
	S (n=16)	RI (n=5)	
D0			
Média (±DP)	2.337,38 (± 2.752,49)	1.521,00 (± 1.386,39)	>0,39
Limites	4 10.000	50 3.000	
D1			
Média (±DP)	1.440,06 (± 1.917,27)	1.450,00 (± 1917,27)	>0,99
Limites	0 6.000	0 3.000	
D3			
Média (±DP)	4,69 (± 13,60)	50,00 (± 111,80)	>0,41
Limites	0 50	0 250	

(*) teste t de Student. S = sensível. RI = resistente

ainda são utilizados cloroquina e sulfadoxina-pirimetamina, no Brasil essas drogas são desaconselhadas desde o final dos anos 80 do século passado¹⁵. Por sua vez, a associação do quinino com antibiótico do grupo das tetraciclinas têm mostrado bons resultados⁷⁻¹⁵. A doxiciclina, por exemplo, uma droga do grupo das tetraciclinas, utilizada na quimioprofilaxia da malária¹³, vem substituindo a tetraciclina, devido a maior comodidade terapêutica e a menor frequência de efeitos colaterais gastrointestinais. Porém, o custo elevado da doxiciclina em relação às demais tetraciclinas é fator limitante para o uso¹⁵⁻¹⁷, muito embora, do ponto de vista de Saúde Pública, a necessidade de fracionamento das doses diárias e o tempo prolongado de uso são também fatores limitantes e indesejáveis em relação aos demais antibióticos¹.

Os resultados deste estudo concordam com os de estudos recentes em andamento nos Estados da

Amazônia brasileira³, bem como no continente africano⁸. O percentual de 76,2% de sensibilidade e sem nenhum caso de RII ou RIII, reforçam a eficácia do tratamento em casos de malária falciparum não-complicada. Não obstante, o elevado (33,3%) percentual observado de formas gametócitas, especialmente no grupo RI, apesar da administração de primaquina, necessita de melhor avaliação.

O reduzido número da amostra é justificado pelas recentes medidas de controle, que levaram à redução drástica do número de casos de malária nos Estados da Região Norte. No Estado do Acre, por exemplo, o número de casos em 2000 foi de 21.560 passando em 2001 para 7.774⁶⁻¹⁰. Essa redução de casos teve reflexo no tamanho da amostra desse estudo, antes planejado para 110 casos, mas isto não compromete a conclusão de recomendar o esquema de quinino mais doxiciclina em casos de malária falciparum não-complicada, tanto pela eficácia do tratamento como pela boa tolerabilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade JG. Terapêutica e profilaxia da malária: Revisão. Revista de Patologia Tropical 23: 181-190, 1994.
- Blair-Trujillo S, Lacharme-Lora L, Carmona-Fonseca J. Resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in Zaragoza (Antioquia, Colômbia), 1998. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 97: 401-406, 2002.
- Calvosa VSP, Lima E, Couto AA. Protocolo multicêntrico: avaliação da resposta terapêutica do *Plasmodium falciparum* para dois esquemas antimaláricos: sulfato de quinino (3 dias) + Doxiciclina (5 dias) e mefloquina (dose única) no município de Macapá-AP, de setembro a novembro de 2001. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 35(supl 1): 351, 2002.
- Caraballo A, Rodrigues-Acosta A. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarial drugs in Guayana area, Venezuela. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 61: 120-124, 1999.
- Ferreira EI. Antimaláricos. In: Katzung BG, Silva P (eds) Farmacologia básica e clínica. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, p. 1207-1216, 1998.
- Leal O. Evolução histórica dos casos de malária no município de Plácido de Castro (Acre) e o tratamento da malária falciparum não-complicada com quinino associado à doxiciclina. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 124p., 2002.
- Looareesuwan S, Vanijanonta S, Viravan C, Wilairatana P, Charoenlarp P, Lasserre R, Canfield C, Kyle DE, Webster HK. Randomised trial of mefloquine-tetracycline and quinine-tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria. Acta Tropical 57: 47-53, 1994.
- Metzger W, Mordmuller B, Graninger W, Bienzle U, Kremsner PG. High efficacy of short-term quinine-antibiotic combinations for treating adult malaria patients in an area in which malaria is hyperendemic. Antimicrobial Agents Chemotherapy 39: 245-246, 1995.
- Ministério da Saúde. Manual de terapêutica de malária. Fundação Nacional de Saúde: Brasília, 1996.
- Ministério da Saúde. Síntese dos dados para avaliação epidemiológica. Brasil por ano e unidade da federação. CENEPI, FUNASA: Brasília. Disponível em: <www.funasa.gov.br>, acesso em 04 de agosto, 2002.

11. Organización Mundial de la Salud. Quimioterapia del paludismo y resistencia a los medicamentos antipalúdicos. Informa de un grupo científico de la OMS, OMS: (série de informes técnicos n° 529), Ginebra, 1973.
12. Organização Mundial de Saúde. Tratamento da malária não complicada e uso de medicamentos anti-maláricos para proteção de viajantes. Divisão de Controle de Doenças Tropicais/OMS. Ginebra, 1996.
13. Rieckmann KH, Yeo AE, Davis DR, Hutton DC, Wheatley PF, Simpson R. Recent military experience with malaria chemoprophylaxis. *Medicine Journal Australian* 158: 446-449, 1993.
14. Souza JM, Couto AARD, Silva EB, Abdon NP, Silva RSU. Malária. *In: Leão RNQ (eds) Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico.* CEJUP: Belém, p. 645-669, 1997.
15. Souza JMP. *P. falciparum* strain resistance to drugs. New drug trials. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo* 34: S10-15, 1992.
16. Tracy JW, Webster Júnior LT. Fármacos usados no tratamento das protozooses: Malária. *In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds) As bases farmacológicas da terapêutica.* 9 edition, McGraw-Hill Interamericana: Rio de Janeiro, p. 709-724, 1996.
17. Watt G, Loesuttivibool L, Shanks GD, Boudreau EF, Brown AE, Panavada K, Webster HK, Wechgritaya S. Quinine with tetracycline for treatment of drug-resistant falciparum malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 47: 108-111, 1992.