

## MALÁRIA FALCIPARUM RESISTENTE À CLOROQUINA E AO FANSIDAR<sup>R</sup> TRATADA COM MINOCICLINA

José J. Ferraroni \*

---

FERRARONI, J. J. Malária falciparum resistente à cloroquina e ao Fansidar<sup>R</sup> tratada com minociclina. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 17:328-31, 1983.

**RESUMO:** Em abril de 1978 uma infecção malárica causada por *Plasmodium falciparum* foi diagnosticada em um paciente adulto do sexo masculino, nativo da Amazônia brasileira. O parasito foi resistente in vitro à cloroquina e in vivo à associação pirimetamina + sulfadoxina (Fansidar<sup>R</sup>). O paciente foi tratado com minociclina (Minomax<sup>R</sup>); contudo, sua resposta imune ao parasito pode ter tido um importante papel na eficácia do tratamento com a minociclina.

**UNTERMOS:** *Plasmodium falciparum*. Malaria, tratamento. Minociclina.

---

### INTRODUÇÃO

A habilidade para desenvolver resistência às drogas antimaláricas pelas espécies de plasmódios, especialmente pelo *Plasmodium falciparum*, é muito conhecida<sup>16,17</sup>. Em 1976, a Organização Mundial de Saúde passou a recomendar o Fansidar<sup>R</sup>, que consiste de pirimetamina + sulfadoxina, como o melhor agente quimioprolático e terapêutico contra a malária humana causada pelo *P. falciparum*<sup>19</sup>. Desde 1976, Fansidar<sup>R</sup> vem sendo usado em larga escala em praticamente todas as áreas malarígenas, tendo sido registrados casos de resistência.

Descreve-se, neste trabalho, o tratamento, com sucesso, pela minociclina, de um paciente portador de uma cepa de *P. falciparum* resistente ao Fansidar<sup>R</sup> e à cloroquina.

### DESCRIÇÃO DO CASO

Em 4 de abril de 1978, um paciente masculino com 20 anos de idade, nativo do

Amazonas, chegou ao nosso laboratório queixando-se de cefaléia, mialgia e mal estar geral iniciados há dois dias. Ao exame físico, todos os sinais vitais estavam dentro da normalidade, mas com baço e fígado palpáveis. O paciente tinha visitado recentemente três lugares no alto Rio Amazonas, Coari, Codajás e Tefé, e regressara a Manaus três dias antes do aparecimento dos sintomas; vinha fazendo uso de cloroquina como quimioprolaxia por muito tempo e não havia apresentado ataque de malária, anteriormente. O exame de sangue realizado de imediato evidenciou que o paciente estava infectado com *P. falciparum* apresentando 5.200 parasitos/ml de sangue, com trofozoitos jovens e maduros, sem esquizontes. E do conhecimento a existência na área de cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina<sup>7,8,18</sup>. Como o paciente havia tomado cloroquina, como medida preventiva, foi efetuado teste in vitro para verificar o grau de sensibilidade do parasito à cloro-

---

\* Da Universidade do Amazonas e do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, INPA — Caixa Postal 478 — 69.000 — Manaus, AM — Brasil.

quina. Usou-se técnica descrita por Rieckmann e col.<sup>12</sup> (1968). O parasito foi resistente in vitro a cloroquina até a máxima concentração da droga, 3.0 nanomols de cloroquina/ml de sangue.

Vinte e quatro horas após o primeiro exame físico, o paciente apresentava uma parasitemia de 10.000 parasitas/ml de sangue periférico, temperatura de 39,6°C, calafrios e náuseas. Fansidar<sup>R</sup> (1,5 g sulfadoxina e 75 mg pirimetamina) foi administrado pela via parenteral, em dose única, uma vez que o Fansidar<sup>R</sup> era considerado a droga de escolha em casos de malária falciparum resistentes à cloroquina<sup>5,9,10</sup>. Após o tratamento com Fansidar<sup>R</sup>, a parasitemia periférica e febre foram verificadas de 12/12 horas, por 11 dias. A parasitemia periférica baixou rapidamente e após 48 h não foram encontrados parasitos assexuados no sangue periférico. A temperatura voltou ao normal, passando a indicar cura aparente.

#### RECRUDESCÊNCIA

No 16º dia após o tratamento com Fansidar<sup>R</sup>, o paciente retornou ao laboratório queixando-se de mal estar geral e cefaléia. O exame de sangue revelou 3.400 parasitos/ml de sangue (trofozoítos jovens e maduros, nenhum esquizonte), o que foi interpretado como infecção por *P. falciparum* resistente, também, ao Fansidar<sup>R</sup>. Durante os 16 dias, após o tratamento com Fansidar, o paciente permaneceu em Manaus, área livre de transmissão de malária<sup>14</sup>. Administrou-se no paciente minociclina (Minomax<sup>R</sup>) desde que tratamento de malária por *P. falciparum* com minociclina foi descrito, recentemen-

te<sup>1,2,15</sup>, com sucesso em pacientes com baixa parasitemia<sup>6</sup>. Administrou-se, inicialmente, dose oral de 200 mg de minociclina e depois 100 mg, de 12/12 horas até totalizar 700 mg. A parasitemia baixou lentamente tornando-se negativa em 60 horas, a temperatura corporal normalizou-se em 48 horas após o tratamento. O sangue periférico foi examinado de 2/2 dias, durante dois meses e não foi encontrado parasito assexuado.

#### DISCUSSÃO

A resistência pelos plasmódios é assinalada frente às drogas usadas rotineiramente no tratamento da malária<sup>9</sup>. Fansidar<sup>R</sup> é largamente utilizado nas áreas malarígenas, como na Tailândia<sup>4</sup> e na Amazônia Brasileira<sup>11</sup>. Os parasitos da malária resistente ao Fansidar<sup>R</sup> provavelmente aumentarão nos próximos anos. Têm sido descritos na Indonésia<sup>13</sup> e New Guinéa<sup>3</sup>, casos de resistência ao Fansidar<sup>R</sup> pelo *P. falciparum*. Por isso, é importante para o pessoal de Saúde Pública o conhecimento de outra opção de tratamento para os casos de *P. falciparum*, resistentes ao Fansidar<sup>R</sup> e à cloroquina.

Neste caso, a minociclina foi eficaz no tratamento de uma cepa de *P. falciparum*, resistente ao Fansidar<sup>R</sup> e cloroquina, em que a parasitemia era baixa. Isto não quer dizer que minociclina cure infecções maláricas resistentes à cloroquina e ao Fansidar<sup>R</sup>, especialmente em altos níveis de parasitemia. Além do mais, o paciente era natural de área endêmica de malária. Seu estado de imunidade parcial presumível poderia ter interferido na eficácia do tratamento pela minociclina.

FERRARONI, J. J. [Minocycline treatment of chloroquine-and Fansidar R-resistant falciparum malarial]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 17:328-31, 1983.

**ABSTRACT:** In April 1978, a *Plasmodium falciparum* infection was diagnosed in an adult male in Brazilian Amazonia. The parasite was resistant in vitro to chloroquine and resistant in vivo to pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar<sup>R</sup>). The patient was successfully treated with minocycline (Minomax<sup>R</sup>); however, his immune response to the parasite may have played an important role in the efficacy of the minocycline treatment.

**UNITERMS:** *Plasmodium falciparum*. Malaria, treatment. Tetracyclines.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CLYDE, D.F. Treatment of drug-resistant malaria in man. *Bull. Wld Hlth Org.*, 50:243-9, 1974.
2. COWELL, E.J.; RIECKMANN, K.L.; INTRAPRAZERT, R. & TIRABUTANA, C. Minocycline and tetracycline treatment of acute falciparum malaria in Thailand. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 21:144-9, 1972.
3. DARLOW, B.; VRBOVA, H.; STACE, J.; HEYWOOD, P. & AALPERS, M. Fansidar-resistant falciparum malaria in Papua, New Guinea. *Lancet*, 2:1.243, 1980.
4. DOBERSTYN, E.B.; TEERAKIARTKNJORN, C.; ANDRE, R.G.; PHINTUYOTHIN, P. & NOEYPATIMANONDI, S. Treatment of vivax malaria with sulfadoxine-pyrimethamine alone. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 73:15-7, 1979.
5. EBSAWA, I.; MUTO, T.; MITSU, G. & KAMERO, S. Malaria at Nam Ngum Dam Construction Site in Laos: I. Suppression with combination of sulfonamides and pyrimethamine. *Japan. J. exp. Med.*, 41:209-19, 1971.
6. FERRARONI, J.J. & DOURADO, H.V. Uso da Minociclina endovenosa no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum*. *Acta amazôn.*, 7:263-72, 1977.
7. FERRARONI, J.J. & HAYES, J. Drug-resistant falciparum malaria among the Mayongong Indians in the Brazilian Amazon. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 28:909-11, 1979.
8. FERRARONI, J.J.; WAKI, S. & SUZUKI, M. Resistência do *Plasmodium falciparum* às cloroquinas do Estado do Amazonas, detectada pelo método in vitro. *Acta amazôn.*, 7:147-8, 1977.
9. HALL, A.P. The treatment of Malaria. *Brit. med. J.*, 1:323-8, 1976.
10. HALL, A.P.; DOBERSTY, E.B.; SAMRANSAMRUJKIT, C.K.S.; LAIXUTAI, B.; PEARLMAN, E.J.; LANPE, R.M.; MILLER, C.F. & PHINTUYOTHIN, N. Sequential treatment with quinine and mefloquine or quinine and pyrimethamine-sulfadoxine for falciparum malaria. *Brit. med. J.*, 1:1.626-8, 1977.
11. HAYES, J. & FERRARONI, J.J. Malaria along pioneer highways in the Brazilian Amazon. *Cienc. cult.*, 33:924-8, 1979.
12. RIECKMANN, K.H.; McNAMARA, J.V., FRISHER, H.; STOCKERT, T.A.; CARSON, P. & POWELL, R.D. Effects of chloroquine, quinine, and cycloguanil upon maturation of asexual erythrocytic forms of two strains of *Plasmodium falciparum* in vitro. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 17:661-71, 1968.
13. RUMANS, L.M.; DENIS, D.T. & ATMOSOEDJONO, S. Fansidar resistant falciparum malaria in Indonesia. *Lancet*, 2:580-1, 1979.
14. SUPERINTENDÊNCIA DAS CAMPANHAS DE SAÚDE PÚBLICA (SUCAM). *Relatório anual: 1977*. Manaus, 1977.

---

FERRARONI, J.J. Malária falciparum resistente à cloroquina e ao Fansidar R tratada com minociclina. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 17:328-31, 1983.

---

15. WILLERSON Jr., D.; RIECKMANN, K.H.; CARSON, R.E. & FRISHER, H. Effects of minocycline against chloroquine-resistant falciparum malaria. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 21:857-62, 1972.
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific Group on Resistance of Malaria Parasites to Drugs, Geneva, 1964. *Report*. Geneva, 1965. p. 15-28. (Techn. Rep. Ser., 286).
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Malaria, Geneva, 1965. *Report*; 12<sup>nd</sup>. Geneva, 1966. p. 39-42. (Techn. Rep. Ser., 324).
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scientific Group on Chemotherapy of Malaria and Resistance to Antimalarials, Geneva, 1972. *Report*. Geneva, 1973. (Techn. Rep. Ser., 529).
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Information on malaria risk for international travellers. *Wkly epidemiol. Rec.*, 51:181-200, 1976.

Recebido para publicação em 18/09/1983

Aprovado para publicação em 27/06/1983