

## RESISTÊNCIA DO *Plasmodium falciparum* À ASSOCIAÇÃO SULFAMÍDICOS-ANTIFÓLICOS NA REGIÃO CENTRO-OESTE DO BRASIL. Dados Referentes ao Estudo de 104 casos. \*

JOAQUIM CAETANO DE ALMEIDA NETTO \*\* GIOVANNI SEPTIMMI  
CYSNEIROS DE OLIVEIRA \*\*\* JOSÉ ALBERTO ALVARENGA  
SAMPAIO \*\*\*\*

### RESUMO

No período de 1966 até o 1.º trimestre de 1972, os autores empregaram a associação sulfamídicos-antifólicos em 104 casos de malária por *P. falciparum* estudados no Departamento de Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical da UFGo., todos hospitalizados e submetidos a um controle de cura pelo menos 30 dias. Notaram, a partir de 1971 uma diminuição da sensibilidade das infecções por *falciparum* à associação medicamentosa em pauta.

Na presente comunicação os autores comparando os resultados alcançados até setembro de 1970 num total de 42 casos com 62 outros observados a partir de janeiro de 1971 a maio de 1972, constataram uma diminuição da sensibilidade desta espé-

cie de plasmodio à associação em estudo traduzida por uma resposta mais lenta e maior tendência para recaídas precoces, inclusive com incapacidade de promover negatificação em 5 casos, observados no 2.º período. Empregando esquemas duplos dos usados anteriormente com ambos as associações em um grupo de 20 pacientes verificaram a ocorrência de recrudescência precoce da parasitemia em 7.

Concluem que o *Plasmodium falciparum* está desenvolvendo resistência à associação sulfamídicos-antifólicos na Região Centro-Oeste do Brasil.

### INTRODUÇÃO

A capacidade que tem o *Plasmodium falciparum* de desenvolver resistência aos Quimioterápi-

\* Trabalho do Dept.º de Medicina Tropical do IPT-UFGo., cujos dados foram parcialmente apresentados no VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Belo Horizonte, 1972.

\*\* Prof. Assistente do Dept.º e Chefe da Disciplina Doenças Infecciosas e Parasitárias.

\*\*\* Assistente do Departamento.

\*\*\*\* Monitor da disciplina Doenças Infecciosas e Parasitárias.

cos é um fato bastante conhecido e que muito vem preocupando os estudiosos da malária bem como os organismos Oficiais encarregados do seu combate. (5, 23, 24, 25, 26, 27).

Em relação ao Proguanil e a Pirimetamina este fenômeno ocorreu precocemente (8, 20, 21) fato que impediu o emprego destas substâncias em larga escala.

Quanto as 4-amino-quinolinas o fenômeno resistência vem se manifestando de maneira mais tardia e lenta já tendo sido fartamente documentado em vários países da América do Sul e da Ásia, decorrendo deste problema um emprego, em escala crescente a partir de 1965, da associação sulfamidicos-antifólicos no tratamento das infecções por falciparum, fatos assinalados por um de nós em publicações anteriores (2, 3, 4).

Embora vários trabalhos de observação clínica, nas áreas acima mencionadas e particularmente no Brasil, mostrem indícios de certa tolerância do *P. falciparum* à associação sulfamidicos-antifólicos, caracterizada pela resposta lenta em alguns casos e, principalmente por recrudescência precoce (1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 22, 23), não havia até 1970, evidências de que tal problema estivesse se agravando. (2, 3, 11, 13, 15, 19, 27, 28).

O presente comunicado apresenta de maneira comparativa os resultados obtidos com a asso-

ciação em pauta, no D.M.T. do IPT-UFGO., no período de agosto de 1966 até setembro de 1970 com os de 1971 e 1.º semestre de 1972, objetivando mostrar uma mudança de comportamento das infecções por falciparum, frente a esta terapêutica específica.

### MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo, dentre 126 prontuários de pacientes com malária por falciparum observados no período acima mencionados que se submeteram a tratamento por via oral com a associação suformetoxina-Pirimetamina, (SMA-PMA \*\*) e Sulfametoxazol-Trimetoprim (SMZ-TMP \*), foram selecionados 104 com controle de cura internados, mediante hemoscopias de 12 hs. durante pelo menos 30 dias.

Até setembro de 1970 foram estudados 42 casos que constam de publicações anteriores (2,3).

De janeiro de 1971 a abril de 1972, observamos mais 62 pacientes num total de 76 cursos terapêuticos.

A associação SMA-PMA foi empregada segundo esquema de 2 comps/dia, durante 2 dias em 14 pacientes do 1.º grupo e em 17 do 2.º. Esquema de 2 comps/dia durante 4 dias foi usado em 10 pacientes do 2.º grupo.

A associação SMZ-TMP foi administrado a 20 pacientes do 1.º grupo e a 31 do 2.º, na dose de 4 comps/dia durante 4 dias e

a 10 do 2.º grupo na dose de 4 comps/dia durante 8 dias.

Do total de 104 prontuários em 11 havia negativa quanto a existência de qualquer terapêutica específica prévia; em 31 havia referência a terapêutica específica (cloroquina, quinino, associação SMA-PMA e SMZ-TMP); em 14 esse dado não foi apurado e finalmente 48 eram portadores de recrudescência precoce após tratamento com cloroquina, no nosso serviço, nas doses de 1,8 a 3,6 g, durante 3 a 6 dias.

### RESULTADOS

Nas tabelas I e II apresentamos, de maneira comparativa os

TABELA I

COMPARAÇÃO DA RESPOSTA TERAPEUTICA DA ASSOCIAÇÃO SULFORMETOXINA-PIRIMETAMINA NA MALÁRIA POR *P. falciparum* DE 1966 a 1969 COM A DE 1971 E 1.º TRIMESTRE DE 1972.

PERÍODO DE ESTUDO Nº/ CASOS	PARASITEMIA ASSEXUADA	TROFOZOITOS/DIA DE TRATAMENTO							
		1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º ao 11º (R <sub>2</sub> )	12º ao 30º (R <sub>1</sub> )
1966-1969 14 casos	POSITIVA	14	13	7	2	0	0	0	1
	NEGATIVA	0	1	7	12	14	14	14	
1971 - 1.º Trimestre 1972. 17 casos	POSITIVA	17	16	13	7	7	3	3	5
	NEGATIVA	0	1	4	10	10	14	14	

1.000mg SMA + 50mg PMA/dia/ 2 dias.

R<sub>1</sub> - Recrudescência dentro de 30 dias

R<sub>2</sub> - Queda acentuada da parasitemia sem segativações até 10 dias após início da terapêutica.

\* Comprimidos com 500 mg de SMA + 25 mg de PMA.

\*\* Comprimidos com 400 mg de SMZ + 10 mg de TMP.

TABELA II

COMPARAÇÃO DA RESPOSTA TERAPEUTICA DA ASSOCIAÇÃO SULFAMETOXAZOL-TRIMETHOPRIM NA MALÁRIA POR *P. falciparum*, NO PERÍODO DE 01/1969 A 08/1970 COM A DE 1971.

PERÍODO DE ESTUDO Nº /CASOS	PARASITEMIA ASSEXUADA	CASOS C/ TROFOZOITOS-DIA TRATAMENTO							
		1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º a o 11º (R <sub>2</sub> )	12º a o 30º (R <sub>1</sub> )
01/1969 a 08/1970 26 casos	POSITIVA	28	20	15	6	0	0	0	4
	NEGATIVA	0	8	13	22	28	28	0	
1971 - 05/1972 31 casos	POSITIVA	31	28	24	17	6	4	2	12
	NEGATIVA	0	3	7	14	25	27	29	

800 mg de SMZ + 160 mg TMP/12/12 horas/4 dias.  
 R<sub>1</sub> - Recrudescência dentro de 30 dias  
 R<sub>2</sub> - Queda acentuada da parasitemia sem negativas até 10 dias após início da terapêutica.

TABELA III

RESPOSTA TERAPEUTICA COM AS ASSOCIAÇÕES SMA-PMA E SMZ-TMP DURANTE 1971 E 1º TRIMESTRE DE 1972 COM DOSES DUPLAS DAS EMPREGADAS ATÉ 1972.

ASSOCIAÇÃO	PARASITEMIA ASSEXUADA	TROFOZOITOS - DIAS DE TRATAMENTO							R <sub>1</sub>
		1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	
SMA-PMA	POSITIVA	10	10	7	2	0	0		4
	NEGATIVA	0	0	3	8	10	0		
SMZ-TMP	POSITIVA	10	10	6	4	2	1	0	3
	NEGATIVA	0	0	4	6	8	9	10	

R<sub>1</sub> - Recrudescência dentro de 30 dias  
 SMA-PMA - Sulfamoxina - Pirimetamina  
 SMZ-TMP - Sulfametoxazol - Trimethoprim

TMP nos pacientes estudados no 2º.

Em um grupo menor de pacientes observados no 2º período, empregamos esquemas duplos dos anteriores com ambas as associações conforme a tabela III, onde vemos que recrudescências precoces foram frequentes também com estas doses não tendo sido contudo, observada resistência tipo RII.

Com a finalidade de mostrar, de uma maneira mais detalhada os principais dados sobre resistência em nossa casuística, apresentamos, a seguir, um resumo dos prontuários mais ilustrativos sobre o problema.

1 — Pront. 96.749 — Adulto, procedente de Aruanã — Go., portador de recrudescência após tratamento com cloroquina, parasitemia média. Tratado com SMA-PMA - comp. de 12/12 hs durante 2 dias (4 comps) Negativo para trofozoitos no 3º dia do início da terapêutica. Recrudescência parasitária no 19º dia após negatificação. Novamente tratado com SMA-PMA — 1 comp de 12/12 hs durante 4 dias (8 comps) Negativo no 3º dia e recrudescceu novamente no 29º dia após o 2º esquema. SMZ-TMP 4 comps/dia/8 dias, negativou no 3º dia, sem recrudescência durante 30 dias do controle.  
 2 — Pront. 96.790 — Criança com 3 anos, — Britânia — Go., admitida com parasitemia alta após tratamento ignorado. SMZ-TMP — 2 comps/dia/8 dias. Negativou no 5º dia, recrudescendo no 37º, parasitemia média: SMA-PMA 1/2 comp 12/12 hs/2 dias

(2 comps), negativando no 5º dia. Recrudescência no 15º dia. SMA-PMA 1/2 comp 12/12 hs/4 dias negativando no 4º nova recrudescência no 20º dia, 20º dia após o 2º esquema. SMA-PMA 1 comp 12/12/hs 4 dias, negativando no 3º. Não se submeteu a controle de cura após o 3º esquema. 3 — Pront. 96.820 — Criança de 6 anos (17 Kg) procedente de Araguaia - Go., recrudescência após cloroquina, parasitemia baixa - SMA-PMA 1/2 com 12/12 hs/4 dias (4 comps) negativando no 4º dia. Recrudescceu no 18º dia.  
 4 — Pront. 93.630 — Adulto, S.M. Araguaia — Recaiu após cloroquina parasitemia baixa. SMZ-TMP — 4 comps/dia/4 dias, negativou no 4º dia. Recrudescência no 7º dia. SMZ-TMP 4 comps/dia/8 dias. Recrudescceu no 18º dia, parasitemia baixa. SMA-PMA 1 comp. 12/12 hs/4 dias. Negativou no 4º dia não vindo recrudescer em 30 dias.  
 5 — Pront. 7.821 — Adulto — Jussara — Go., com primo infecção, parasitemia alta. SMA-PMA 1 comp de 12/12 hs/4 dias. Negativou no 5º dia vindo a recrudescer no 27º dia.  
 6 — Pront. 103.892 — Adulto, masculino, Araguacema — Go. Recrudescência após tratamento ignorado, parasitemia baixa. SMA-PMA 2 comps/dia/ 2 dias não negativando até 8 dias após. Cloroquina 3,6 g. em 4 dias negativando. Recrudescceu no 20º dia parasitemia baixa. SMA-PMA 2 comps/dia/8 dias, negativando. Continua negativo após 36 dias de controle.

7 — Pront. 88.018 — Adulto, C. Araguaia — Recrudescência após Cloroquina, parasitemia média. SMZ-TMP — 4 comps/dia/4 dias negativando no 4.º dia, Recrudescência 15 dias após. Novamente SMZ-TMP — 4 comps/dia/8 dias, negativando no 4.º dia. Recrudescência 14 dias após.

8 — Pront. 101.472 — Criança — 9 anos, feminino, branca — Crixás — Go. Quadro clínico grave, parasitemia alta. Cloroquina 2,24g. em 5 dias, negativando. Recrudescência 16 dias após com parasitemia média. SMA-PMA 2 comps/dia/2 dias com queda acentuada da parasitemia sem negatificação até 11.º dia do início do tratamento. SMZ-TMP 3 comps/dia/4 dias sem negatificação dentro de 10 dias. Novamente SMA-PMA 2 comps/dia/dias negativando no 3.º dia assim permanecendo durante 30 dias.

9 — Pront. 102.257 — Adulto, masculino, pardo. Porangatu — Go., doente 2 meses, admitido com quadro clínico severo, Parasitemia alta. Cloroquina 3,12g. em 3 dias negativando no 4.º. Recrudescência 18 dias após com parasitemia média. SMA-PMA 2 comp./dia/2 dias. Come continuasse com trofozoítos no 7.º dia após início da terapêutica foi medicado com SMZ-TMP 4 comps/dia/8 dias negativando no 3.º dia, não recaindo dentro dos 30 dias de controle.

10 — Pront. 88.758 — Adulto, masculino — Crixás — Go. Admitido com quadro clínico severo e parasitemia alta, Cloroquina 3,6g. em 4 dias negativando no

6.º dia. Recrudescência 11 dias após, SMZ-TMP 4 comps/dia/4 dias negativando no 6.º, assim permanecendo durante apenas 2 dias. Novamente SMZ-TMP 4 comps/dia/8 dias negativando no 5.º. Nova recrudescência 28 dias após, sendo medicado com SMA-PMA, 2 cops/dia/4 dias, negativando no 2.º. Recrudescer novamente 25 dias após, sendo medicado com Cloroquina 6g. em 7 dias negativando. Permaneceu sob controle durante 36 dias, negativo.

Levando-se em conta que a ação antimalárica dos sulfamidicos isoladamente é bastante fraca (6, 9, 13), que resistência a Pirimetamina foi desenvolvida precocemente (8) que falhas terapêuticas foram relatadas com ambas as associações mesmo já em trabalhos iniciais, que a espécie falciparum é dentre os plasmodios humanos a que tem maior capacidade de desenvolver resistência, pelo menos do ponto de vista teórico, era perfeitamente admissível que tal fenômeno viesse a ocorrer como assinalaram alguns autores (3, 6, 13).

Em face dos nossos dados, consideramos que as possibilidades das associações sulfamidicos-antifolicos como terapêutica antimalárica, necessitam ser reavaliadas não sendo possível, atualmente, pelo menos em nosso meio, manter a impressão otimista inicial oriunda das primeiras observações. Dessa forma o seu emprego em massa mormente com o objetivo de se controlar a transmissão da doença, possibili-

idade admitida anteriormente (7, 11) deve ser, a nosso ver, desencorajado pelo risco de induzir a seleção de cêpas resistentes, em que pese a possibilidade da referida associação medicamentosa apresentar ação esporontocida no mosquito transmissor (17, 18).

Embora as nossas observações sejam exclusivamente de caráter clínico-terapêutico ou seja fundamentadas na resposta clínica-parasitária frente ao emprego das associações estudadas, sem prova laboratorial direta de absorção do medicamento, julgamos que constituam evidências seguras de que algumas "cêpas" de *P. falciparum* estejam desenvolvendo resistência frente a este tipo de terapêutica específica, na Região Centro-Oeste do Brasil.

#### S U M M A R Y

RESISTANCE OF PLASMODIUM FALCIPARUM TO A SULFONAMIDE-ANTIFOLIC ASSOCIATION IN GOIÁS. A STUDY OF 104 CASES.

From 1966 to the last trimester of 1972 a sulfonamide-antifolic association was used for the treatment of 104 cases of falciparum malaria at the Department of Tropical Medicine of the Institute of Tropical Pathology of the Federal University of Goiás. All patients had been hospitalized and were submitted to a cure control of at least one month. From 1972 on, there was observed an increased resistance of

falciparum infection to this drug association.

In this study, the results obtained with 40 cases until September 1970 are compared with the results observed in 62 other cases from January 1971 to May 1972. During the 2nd period, a decrease in susceptibility of Plasmodium falciparum, namely, a slower response and an increased tendency to recurrences was observed, including inability to promote negatification in five cases.

By using double dose schedules with both associations in a group of 20 patients, a precocious recrudescence of parasitemia occurred in 7 cases.

It is concluded that Plasmodium falciparum is developing a resistance to the sulfonamide-antifolic association in Goiás.

#### R E F E R Ê N C I A S B I B L I O G R Á F I C A S

1. ALMEIDA NETTO, J. C.; BARBOSA, W.; LOPES, P. F. A.; RODRIGUES SILVA, J. — Associação Pirimetamina + Sulfametopirazina no tratamento da malária naturalmente adquirida. Resultados obtidos em 24 casos. Apresentado IV Congresso Soc. Bras. Med. Trop. Recife, 1968. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2: 41, 1968.
2. ALMEIDA NETTO, J. C. — Malária por *Plasmodium falciparum*. Correlação da densidade parasitária com as repercussões sistêmicas da doença e a resposta a terapêutica. Tese. — Goiânia, 1970. Rev. Pat. Trop. 1: 115, 1972.

3. ALMEIDA NETTO, J.C.; BARBOSA, W. — Associação da sulfametoxazol ao Trimethoprim no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum*. Resultados obtidos em 40 casos da região Centro-Oeste do Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 4: 1, 1972.
4. ALMEIDA NETTO, J.C.; VASCONCELLOS, W.M.P. — Resultados preliminares com a associação da sulformetoxina à pirimetamina sob a forma injetável no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum*. Rev. Pat. Trop., 1: 251, 1972.
5. ANTUNIANO, F. J. L.; SÃO THIAGO, P. T. — Observações de campo feitas no Brasil com a Cloroquina e com a associação Pirimetamina-Sulformetoxina em infecções por *P. falciparum*. Apres. VIII Cong. Inst. Med. Trop. Mal. Teerã, 1968.
6. CHIN, W.; CONTACTOS, P. G.; COATNEY, R. & KING, H. K. — The avaliations of sulfonamides, alone or in combination with Pyrimethamine in the treatment of multiresistant falciparum malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg. 15: 823, 1966.
7. DONNO, L.; LAUGINETI, V.; RICASCH, M. E.; SOLDATI, M. — Antimalarial activity of Kelfizina — Trimethoprim and kelfizine-Pirimethamine versus chloroquine in field trials in Nigéria. J. Trop. Med. Hyg. 18: 182, 1969.
8. HERNANDEZ, T.; MYATT, A. V.; COATNEY, G. R. & JEFFERY G. M. — Studies in human malaria; acquired resistance to pyrimethamine (Daraprim) by Chesson strain of *Plasmodium vivax*. Am. J. Trop. Med. 2: 797, 1953.
9. LAING, A. B. G. — Antimalarial effects of sulformethoxine, Diphenylsufone and separate combinations for these with pyrimethamine: A review of preliminary investigations carried out in Tanzania, J. Trop. Med. Hyg. 71: 27, 1968.
10. LAING, A. B. G. — Hospital and field trials of sulformethoxine, with pyrimethamine against Malasysian strains of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*, med. J. Malaya, 23: 5, 1968b.
11. LAING, A. B. G. — Malaria supression with fortnightly doses of Pyrimethamine alone or combined with sulfadoxine in the Gambia. WHO/Mal/704, 1969.
12. LOPES, P.F.A. & RODRIGUES DA SILVA, J. — Resistência do *Plasmodium falciparum* aos quimioterápicos. Presented at the II Congres. of the Brasil. Soc. Trop. Med. Goiânia, January, 1966.
13. LOPES, P. F. A. — Contribuição ao estudo da resistência do *Plasmodium falciparum* aos quimio-terápicos de síntese. Tese. Rio de Janeiro, 1970.
14. MARTIN, D. C. & ARNOLD, I. D. — Treatment of acute falciparum malaria with sulfalene and Trimethoprim. J. A. M. A. 203: 476, 1968.
15. NEVES, J. & MOURA, H. B. — Malária no Hospital Carlos Chagas da Universidade Federal de Minas Gerais nos últimos 10 anos; Registro de 118 casos e considerações em torno do *Plasmodium falciparum* resistente à Cloroquina. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 14: 126, 1972.
16. NOGUEIRA, R.A.M. DE JESUS, S.P. & LEITÃO, J. M. — Resultados iniciais com o Ro 6-4793/1 em malária. Hospital, 74: 979, 1965.
17. PITERS, W.; BEESLEY, W.N. & RANKAREM, A. — Triplíce drug action against malaria parasites and Vectors. Pres. VIII Congr. Int. Med. Trop. Mal. Teerã. 1968.
18. RIECKMANN, K.H.; McNAMARA, J.V.; FISCHER, H.; STOCKERT, T.A.; CARSON, P. E. & POWEL, R. D. — Gametocytocidal and sporontocidal effects of primaquine and of sulfadiazine with pyrimethamine in a chloroquine-resistant strain for *Plasmodium falciparum*. Bull. Wld. Hlth Org. 38: 625, 1968.
19. RICHARDS, W. H. G. — Resistance of *P. berghei* to Pyrimethamine plus Sulphormide — Pres. Seminar Organised by the malaria Reseach Committee of medical Reseach Council and Held at the London School of Hygine and Tropical Medicine, London, 1966.
20. SEATON, D.R. & ADAMS, A. R.D. — Acquired resistance to proguanil in *Plasmodium falciparum*. Lancet, 2: 323, 1949a.
21. SEATON, D.R. & LOURIE, E. M. — Acquired resistance to proguanil (Paludrine) in *Plasmodium vivax*. Lancet, 1: 394, 1949b.
22. VERDRAGER, J.; ROCHE, A. CHEAHG, G.M. — Traitement du paludisme à *P. falciparum* par les sulfamides retard. Pres. Med. 75: 2839, 1967.
23. WALKER, A.J. & ANTUANAÑO LOPES, F.J. — Response to drugs of South American strains of *Plasmodium falciparum*. Trans. Roy. Soc. Trop. Hyg. 62: 654, 1968.
24. WHO — Resistance of Malaria Parasites to drugs Techn. Rep. Ser. 296, 1965.
25. WHO — Expert Committee on Malaria. Techn. Rep. Serv. 324, 1966.
26. WHO — Chemotetry of Malaria. Techn., Rep. Ser. 375,
27. WHO — Chemotherapy of malaria. Trials in hospitals and special refence centrs. Techn. Rep. Ser. 382, 1968.
28. WOLFENSBERGER, H. R. — Curative and supressione treatment of *P. falciparum* malaria with oral and parentteral Fansidar. The South. As. Jour. Trop. Med. and Pub. Heal. 1: 39, 197..