

RESULTADOS PRELIMINARES COM A ASSOCIAÇÃO DA SULFORMETOXINA À PIRIMETAMINA SOB A FORMA INJETÁVEL * NO TRATAMENTO DA MALÁRIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

JOAQUIM CAETANO DE ALMEIDA NETO ** WANDERLEI MONTENEGRO DE PITALUGA VASCONCELOS ***

RESUMO

A associação sulformetoxina — pirimetamina sob a forma injetável foi ensaiada em 25 pacientes portadores de malária por *P. falciparum* segundo 2 esquemas.

Um 1.º grupo de 14 pacientes com doença oligossintomática ou com parasitemia baixa, foi tratado com dose única de 1 ampola intramuscular e um 2.º grupo de 11 pacientes com manifestações clínicas severas ou com parasitemia alta foi medicado com 1 ampola ao dia durante dois dias.

O controle parasitológico mostrou que no 1.º grupo houve desaparecimento das formas assexuadas em todos os 14 casos entre o 2.º e o 4.º dias após a medicação e que no 2.º grupo ocorreu negatização em 10 casos porém entre o 3.º e 6.º dias e uma evolução para óbito apesar de uma boa resposta parasitária. Foram observados duas recrudescências no 1.º grupo e uma no 2.º grupo durante um período de controle de cura de 30 dias com os doentes hospitalizados.

A associação em aprêço sob a forma injetável em face da boa tolerância observada em todos os casos e de sua potente ação esquizotóxica sanguínea, mostrou-se útil para o tratamento das formas severas da malária por *P. falciparum* nas quais muitas vezes é impraticável a administração de medicamentos por via oral.

* RO 6-4793/9 — Sulformetoxina 200 mg -|- Pirimetamina 5 mg, fornecido pela casa Hoffman La Roche, sob a forma injetável para ensaio clínico.

** Professor Assistente do D.M.T. do IPT da UFGO.

*** Professor Auxiliar de Ensino do D.M.T. do IPT da UFGO.

INTRODUÇÃO

Apesar da ação antimalárica dos compostos sulfamídicos ser conhecida desde 1937 (5) e de sua potencialização juntamente com a Pirimetamina quando associadas, ter sido relatadas em malária aviária em 1955 (31) e em malária humana em 1959 (10), só com o advento da resistência do *Plasmodium falciparum* às 4-aminoquinoleínas observado, a partir de 1961 em vários países da América do Sul e Ásia (2-9-16-17-18-20-21-23-24-29-30-32-33-34-35), foi que a associação sulfamídico-pirimetamina adquiriu importância na terapêutica anti-palustre.

A partir de então, vem sendo empregada em escala crescente praticamente em todas as regiões malarígenas sendo apontada pela maioria dos autores como uma boa alternativa para substituir a Clo-roquina e Amodiaquina nas formas resistentes da malária falcipara (1-6-7-8-11-12-13-15-16-17-18-19-22-23-24-25-27-33-35). Particularmente, os trabalhos nacionais são unânimes em afirmar tal acertiva (1-16-17-18-19-22-23-24-25-33-35).

Por outro lado, a dificuldade de se administrar medicamentos por via oral nas formas graves de malária em que frequentemente há comprometimento severo do aparelho digestivo e do sistema nervoso central cria um sério óbice para o emprego da associação medicamentosa em pauta, nesta forma da doença, em vista dos preparados existentes no comércio serem apresentados sob a forma de comprimidos, fato assinalado por um de nós (23).

Dessa forma com a disponibilidade da referida associação sob a forma injetável para o ensaio clínico, julgamos de interesse o seu estudo entre nós.

MATERIAL E MÉTODO

Foram empregados dois esquemas terapêuticos em dois grupos distintos de pacientes.

Grupo A — 14 pacientes oligossintomáticos ou sintomáticos sem sinais de gravidade e com parasitemia menor que 50 mil trofozoítos por mm³ de sangue aos quais se administrou uma dose única (1 ampola) por via intramuscular.

Grupo B — Pacientes com sintomatologia severa e também aqueles que embora sem sinais de gravidade, exibiam parasitemia maior que 50 mil trofozoítos por mm³ de sangue num total de 11 casos, tratados com 1 ampola ao dia durante 2 dias, também por via intramuscular.

Todos os 25 pacientes foram estudados em regime de internação hospitalar e se submeteram a controle de cura durante 30 dias mediante hemoscopias em gota espessa ou em esfregaço de 6/6 horas até negatificação e a seguir, de 24/24 horas, durante o restante do período de controle.

A avaliação aproximada da parasitemia por mm³ foi feita mediante contagem das formas assexuadas correspondentes a 100 leucócitos em esfregaço ou em gota espessa, multiplicando-se o total encontrado pelo número de leucócitos do hemograma dividido por cem.

Hemogramas antes e após a terapêutica foram feitos em 24 casos e mielogramas após a terapêutica em 7 casos.

RESULTADOS

A medicação foi bem tolerada por todos os pacientes pois não houve nenhuma manifestação sistêmica de intolerância, contudo houve queixa de dor persistente no local da injeção em 4, sem entretanto haver formação de áreas de endureção e de edema ou eritemas. Os hemogramas em 24 casos feitos após a terapêutica bem como mielogramas em 7, não mostraram alterações que pudessem ser atribuídas a medicação.

Todos os 14 pacientes do grupo A tornaram-se negativos para trofozoítos entre o 2.º e 5.º dia após a medicação e destes, 2 apresentaram recrudescência da parasitemia assexuada, um no 25.º e outro no 28.º dias de controle. (Tab. I).

TABELA I

Evolução da parasitemia em 14 casos de malária por *Plasmodium falciparum* tratados com RO 6-4793/9 em dose única via intramuscular.

Parasitemia em trof./mm ³	N.º casos / dia de tratamento					
	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	6.º ao 30.º
Negativo	0	2	10	12	14	0
Menos de 10 mil	8	9	4	2	0	1 (28.º)
Mais de 10 a 50 mil	6	3	0	0	0	1 (25.º)

Dos 11 pacientes do grupo B, 10 tornaram-se negativos entre o 3.º e o 6.º dia após início da terapêutica sendo que 1, apresentou recrudescência clínica e parasitária no 29.º dia de controle.

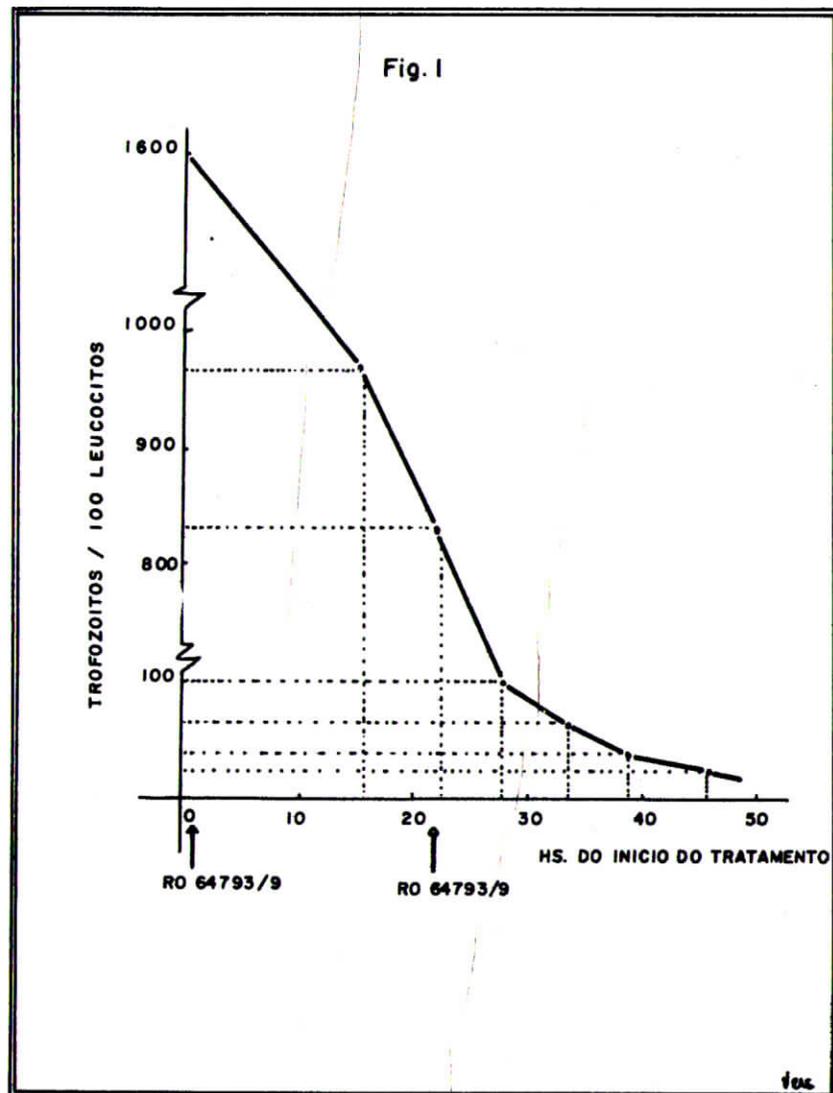


TABELA II

Evolução da parasitemia em 11 casos de malária por *Plasmodium falciparum* tratados com o RO 6-4793/9, 1 ampola/dia/2 dias/via intramuscular:

Parasitemia em trof./mm ³	N.º casos / dia de tratamento						
	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	6.º	7.º ao 30.º
Negativos	0	0	3	1	9	10	
Menos de 10 mil.....	0	4	7*	1	1		0
Mais de 10 a 50 mil...	2	5	1	0	0	0	1 (29.º)
Mais de 50 mil.....	9	2	0	0	0	0	

(*) 1 óbito no 3.º dia de tratamento.

Neste grupo, 1 paciente portador de parasitemia muito alta evoluiu para óbito no 3.º dia de tratamento com insuficiência renal aguda e edema agudo de pulmão, na fase terminal. A evolução da parasitemia deste caso durante o tratamento, mostrou que houve uma boa resposta parasitária traduzida por uma queda de mais de 90% da parasitemia. (Fig. I).

DISCUSSÃO

A associação da Sulformetoxina a Pirimetamina sob a forma de comprimidos tem sido empregada por vários autores na malária por *P. falciparum* resistente com resultados satisfatórios tanto no que concerne a eficácia como a tolerância medicamentosa. No Brasil, cerca de uma dezena de trabalhos confirma este fato tanto em malária induzida como em infecção natural (1-16-17-18-19-22-23-24-25-33-35). No tocante a forma injetável as observações são ainda escassas (28-36).

Wolfensberger em Moçambique 1971 (36), em um grupo de 38 pacientes, obteve negatificação das formas sexuadas em todos, entre 24 a 96 horas do início do tratamento, tendo sido observada uma resposta mais lenta no grupo com parasitemia alta. Neste trabalho não há referência se foi feito controle de cura após a negatificação com a finalidade de se detectar recrudescência da parasitemia.

Na nossa série, a negatificação para trofozoitos ocorreu entre o 2.º e 6.º dia do início da terapêutica porém observamos em todos os casos, uma queda de pelo menos, 70% na parasitemia média do segundo dia de tratamento em relação à do primeiro. Foram constatadas 3 recrudescências sendo duas no grupo tratado com dose única e uma no grupo tratado com dose dupla.

A disponibilidade desta associação medicamentosa para uso parenteral com ação esquizotônica patente e boa tolerância como demonstram os nossos resultados ao lado dos alcançados por ambos autores citados (28-36), constitui, a nosso ver, uma aquisição importante para o arsenal terapêutico anti-palustre.

SUMMARY

PRELIMINARY RESULTS OF PARENTERAL ADMINISTRATION OF A COMBINATION OF SULFAMETHOXINE AND PYRIMETHAMINE FOR THE TREATMENT OF *PLASMODIUM FALCIPARUM* MALARIA.

The parenteral combination of sulfamethoxine + pyrimethamine was tested in 25 patients with malaria due to *P. falciparum*. Two dosage schedules were followed.

One group of 14 oligosymptomatic patients with low parasitemia received a single I.M. dose. The second group of eleven patients with severe clinical manifestations and high parasitemia received one daily intramuscular injection for two days.

Blood smear controls revealed that in the first group the asexual forms disappeared between the 2nd and 4th days after treatment in all 14 patients. 10 patients of the second group showed negative blood smears between the 3rd and 6th days and one patient died. Two relapses occurred in the group and one was observed in the second group during a control period of cure of 30 days. The patients remained hospitalized during this time.

It is concluded that the association of these two drugs when administered parenterally is well tolerated and highly effective for the treatment of severe forms of *P. falciparum* malaria in which oral administration of drugs is often impracticable.

BIBLIOGRAFIA

- ANTUÑANO, F.J.L.; SÃO THIAGO, P.T. — Observações de Campo feitas no Brasil com a Cloroquina e com a associação Pirimetamina — Sulfotomidina em infecções de *P. falciparum*. Trab. apes. VIII Cong. Inst. Med. Trop. Mal., Teerã, 1968.
- BARBOSA, W.; RODRIGUES DA SILVA, J. — *Plasmodium falciparum* resistentes às 4-aminoquiloneínas. Trab. apes. I Cong. Sudam. Del Cono Sur. Buenos Aires, 1966.
- BARTELONI, P.J.; SHEEHY, T.W. and TIEGERTT, W.D. — Combined therapy for Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* infection: Concurrent use of Long-Acting Sulphormetoxine and Pyrimethamine, JAWA 199:173, 1967.
- CHUM-CHANTHOLL — Interet de l'association de la sulfaméthoxine (Fanasil) et de la pyriméthamine dans la cure radicale du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Bull. Soc. Path. Exot. 61:858, 1968.
- DIAZ DE LEON, A. — Primeros casos del paludismo tratados por uno derivado de la Sulfanilamida. Bol. Ofic. Sanit. Panmer. 16:1039, 1937.

- DONNO, L.; SANGUINETI V.; RICARDI, M.E. and Soldati, M. Antimalarial activity of Kelfizina — Trimethoprim and Kelfizina — Pyrimethamine versus chloroquine in field trials in Nigeria. Am. J. Trop. Med. Hyg. 18:2, 182-7, 1969.
- EBISAWA, I; MUTO, I; MITSUIB and KAMEKO, S. — Malaria at Ngum Dam construction site in Laos. I Suppression with combination of Sulfanamides and Pyrimethamine. Jap. J. Exp. Med. 41:3, 209-19, 1971.
- GAIL, K. AND HERMS, V. — Malaria tropica Vernendug der kombination lines Langzeitsulfonamides („Fanasil Roche“) mit Purimethamine zur Behandlung der malaria tropica bei nigerian Hehen kindern. Fortschi. Med. 88:12, 535-7, 1970.
- GALVÃO, A.L.; GUSMÃO, H.H.; JAREC, E.; SCHMIDT, A.W.; RICE A. e MELLO, J.V. — Malária no Amapá — Observações sobre o comportamento anômalo do *P. falciparum* em face do tratamento pelas 4-aminoquiloneínas — Arch. Fac. Hyg. S. Publ. U.S.P. 15/16:201, 1961, 1962.
- HURLY, M.G.D. — Potentiation of Pyrimethamine by Sulphadiazine in human malaria. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg: 53:412, 1959.
- LAING, A.B.G. — Treatment of acute malaria with sulforthomidine and a combination of sulforthomidine and pyrimethamine. Bull. WHO 34:308, 1966.
- LAING, A.B.G. — Antimalarial effects of sulformethoxine, Draphenyl-sulfone and separate combinations of these with pyrimethamine: A review of preliminary investigations carries out in Tanzania, J. Trop. Med. Hyg. 71:27, 1968.
- LAING, A.B.G. — Hospital and field trials of sulformethoxine with pyrimethamine against Malaysian strains of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*, Med. J. Malaya, 23:5, 1968 b.
- LAING, A.B.G. — Studies on the chemotherapy of malaria. I. The treatment of overt falciparum malaria with potentiating combinations of pyrimethamine and sulphormethoxine (sulfadoxine) or dapson in the Gambia, Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Hyg. 1969.
- LAING, A.B.G. — Malária supressão fortneightly doses of Pyrimethamine with sulfadoxine in the Gambia. Bull. Wild Hlth Org., 43:4, 513-20, 1970.
- LOPES, P.F.A. e RODRIGUES DA SILVA, J. — Resistência do *Plasmodium falciparum* aos quimioterápicos. Presented at the II Congresso of the Brazil. Soc. Trop. Med. Goiânia, January, 1966.
- LOPES, P.F.A.; SILVA, J.R.; PEREIRA, N.G.; VIEIRA, W.R., TAVARES, W. — Resistência do *P. falciparum* às 4-aminoquiloneínas: estudo de 3 raças provenientes do Estado de Goiás. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 3:2, 73, 1969.
- LOPES, P.F.A. — Contribuição ao estudo da resistência do *Plasmodium falciparum* aos quimioterápicos de síntese. Tese, Rio de Janeiro, 1970.
- LUCAS, A.O. et al. — The suppression of malaria parasitaemia by pyrimethamine in combination with dapson or sulphormethoxine. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 63: 216, 1969.
- MONTEGOMERY, R. & EYLIER, D.E. — Chloroquine resistant falciparum in Malaria Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 57: 409, 1963.
- MOORE, D.V. and LANIER, J.E. — Observation on two *P. falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. An. J. Trop. Med. Hyg. 10:5, 1961.
- NETTO, J.C.A.; BARBOSA, W.; LOPES, P.F.; RODRIGUES DA SILVA, J. — Associação Pirimetamina + Sulfametoxipirazina no tratamento da malária naturalmente adquirida. Resultados obtidos em 24 casos. Trabalho apresentado no IV Congresso da Sociedade Brasileira de

- Medicina Tropical, realizado em Recife em fevereiro de 1968 — Resumo, Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2:41, 1968.
23. NETTO, J.C.A. — Malária por *Plasmodium falciparum*. Correlação da densidade parasitária com as repercussões sistêmicas da doença e a resposta terapêutica. Tese. Goiânia, 1970.
 24. NEVES, J.; MAURA, H.B.; ARAUJO, F.G.; COLEN, S.E.V. e LOYOLA, J. C. — Resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina na Região de Paracatú no Estado de Minas Gerais. Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, 10:28, 1968.
 25. NOGUEIRA, R.A.M.; DE JESUS, S.P. e LEITÃO, J.M. — Resultados iniciais com o RO 6-4793/1 em malária, Hospital, 74:979, 1965.
 26. POWEL, R.D.; BREWER, G.L.; ALVING, A.S. — Studies on a strains of chloroquine resistant *P. falciparum* from Vietnam, WHO/Ma1/417, 1963.
 27. REY, M.; LAFAIX, C.; DIOP, M.I. and SOW, L. — De traitement du paludisme par l'association d'un sulfamide-retard et d'une Pyrimidine (d'après 149 observations hospitalières. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Fr. 13:2, 366-76, 1968.
 28. RICHE, A. — Treatment du paludisme par l'association Pyriméthamine-Sulforméthoxine. La Pres. Med., 46:2022, 1970.
 29. RODRIGUES, D.C. — Casos de malária por *Plasmodium falciparum* resistentes ao tratamento pela cloroquina. Arq. Hyg. Saúde Pública, 26:231, 1961.
 30. RODRIGUES DA SILVA, J.; ALMEIDA LOPES, P.F.; NORTEO, R. e NAVEIRA, J.B. — Resistência do *Plasmodium falciparum* à ação da cloroquina, Hospital, 60:581, 1961.
 31. ROLLO, I.M. — The mode of action of Sulphonamides, Proguanil and Pyrimethamine on *Plasmodium gallinaceum*. Brit. J. Pharmacol, 10:208, 1955.
 32. SANDOSHAN, D.E.; EYLES, S.R.; MONTEGOMERY — Drug resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in South — East Asia, Med. J. Malaya, 18:3, 1963.
 33. SÃO THIAGO, P.T. — Resposta terapêutica do *P. falciparum* a diferentes esquemas de tratamento (Nota prévia). Apresentado ao XVI Cong. Bras. de Higiene, 20 a 26 de novembro, Curitiba, 1966.
 34. SCHMIDT, S. — Fases evolutivas da luta antipalúdica na Região Amazônica. Primeiros trabalhos realizados no campo sobre resistência do *P. falciparum* às drogas cloroquinadas. Rev. Bras. Mal. Trop., 17:3, 1965.
 35. WALKER, A. J. and ANTUÑANO LOPEZ, F. J. — Responce to drugs of South American strains of *Plasmodium falciparum*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 62:654, 1968.
 36. WOLFENBERGER, H.R. — Curative and suppressive treatment of *P. falciparum* malaria with oral and parenteral Fansidar. The Southeast As. Jour. Trop. Med. and Pub. Heal., 1:39, 1971.