

Adequação dos fármacos antimaláricos na quimioprofilaxia e tratamento da malária em países não endêmicos

Use of antimalarial drugs in chemoprophylaxis and treatment of patients in non endemic countries

Nuno Germano*, Rogélia Paula Mendonça**, António Murinello**

Resumo

A malária, apesar de ser uma das principais doenças parasitárias do homem, contribuindo para a elevada taxa de mortalidade nos países em que a transmissão é endémica, não tem actualmente grande expressão na Europa. No entanto, a existência de casos importados de malária em imigrantes ou em turistas de países com transmissão endémica, obriga a um conhecimento das características dos fármacos antimaláricos e dos novos esquemas terapêuticos.

Neste artigo efectuou-se uma revisão sobre a quimioprofilaxia e o tratamento antimalárico nos casos de malária importada em Portugal, abordando a farmacodinâmica, as interacções medicamentosas e os principais efeitos adversos dos fármacos antimaláricos.

Palavras chave: Fármacos antimaláricos, interacções medicamentosas e efeitos adversos.

Abstract

Malaria is the most important parasitic disease of man. About 40% of world population lives in high-risk malaria endemic areas. Nowadays In Europe malaria have small expression, with a low number of clinical cases in migrant population of endemic areas and in travelers to high-risk malaria endemic areas.

This article is a bibliographic review about drug interactions of the antimalarial agents used in prophylaxis or treatment.

Key words: Antimalarial drugs, drug interactions and adverse effects.

Introdução

A malária constitui um grave problema de saúde pública com repercussão importante nas taxas de mortalidade dos países em que é endémica. Estima-se que aproximadamente 40% da população mundial reside nestas zonas, calculando-se que, em cada ano, ocorram cerca de 270 a 480 milhões de casos clínicos de malária e 1,5 a 2,7 milhões de mortes.¹

Nos países ocidentais não endêmicos existe um número crescente de casos importados de malária por aumento da migração de pessoas de áreas endémicas e do número crescente de viajantes para países tropicais onde existe transmissão endémica de malária.

Este artigo é uma revisão sobre a terapêutica e

quimioprofilaxia antimalárica utilizada em Portugal, abordando-se aspectos importantes da farmacocinética, das interacções medicamentosas e dos efeitos adversos dos fármacos antimaláricos.

Quimioprofilaxia antimalárica

A quimioprofilaxia antimalárica é uma forma de prevenção bastante eficaz mas que obriga a uma escolha adequada por parte do clínico e a um cumprimento rigoroso dos esquemas posológicos por parte dos viajantes. Dos fármacos mais utilizados destacam-se a cloroquina, a mefloquina, as associações atovaquona/proguanil e cloroquina/proguanil que, pelas suas características farmacocinéticas, possibilitam esquemas posológicos de fácil aderência (*Quadros I e II*).

A utilização de cloroquina está actualmente a ser limitada pela existência de estirpes resistentes de *P. falciparum* documentadas desde 1957 no continente Asiático (Tailândia), desde 1961 na Amazónia e desde 1979 em África (Tanzânia),² bem como de estirpes resistentes de *P. vivax* identificadas desde 1989 na

*Interno do 5º ano do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina 1 do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 02.02.04

Aceite para publicação a 20.06.05

QUADRO I

Características farmacocinéticas dos fármacos usados na quimioprofilaxia

Fármaco	Concentração sérica máxima	Semi-vida	Metabolização Hepática	Excreção
Cloroquina	2 a 3 horas	4 dias	CYP 2D6	Renal (51% não metabolizada)
Mefloquina	3 horas	6 a 23 dias	CYP 3A4	Renal (metabolito inactivo)
Proguanil	2 a 4 horas	< 24 horas	CYP2C8, CYP2C9 e CYP11C	Renal (40 a 60% não metabolizada) Fecal (10% não metabolizada)
Doxiciclina	1 a 3 horas	18 horas		Renal (35 % não metabolizada) Fecal

Papua Nova Guiné, Indonésia e Myanmar.³ A via de administração do fármaco para efeitos quimioproláticos é a oral, com boa biodisponibilidade excepto quando associado a fármacos que aumentem o pH intestinal (> 4,3) ou à toma simultânea com a didanosina.⁴ A elevada excreção renal do fármaco implica, nos doentes com insuficiência renal crónica, a adaptação da dose ao índice de depuração da creatinina (Clcr) com reduções de 25% da dose para valores de Clcr inferiores a 50mL/min e de 50% para valores de Clcr inferiores a 20 ml/min.⁵ Trata-se de um fármaco seguro quando utilizado nas doses profiláticas, estando contra-indicado em indivíduos com epilepsia e miastenia gravis (por interacção com fármacos utilizados no tratamento destas patologias) e não aconselhado em doente com porfíria, retinopatia, psoríase ou história de hipersensibilidade à cloroquina.

A mefloquina é utilizada em viajantes para áreas geográficas com estirpes de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, segundo o esquema referido no *Quadro II*. É um fármaco relativamente seguro no entanto, a ocorrência de efeitos adversos, como surtos psicóticos e convulsões, limita a sua utilização em indivíduos com actividades de risco, como pilotos de aviação e mergulhadores ou em doentes com esquizofrenia.⁶ Por ser um fármaco arritmogénico deve ser evitado nos viajantes com alterações da condução aurículo-ventricular (bloqueios aurículo-ventriculares de grau II ou III) e prolongamento do intervalo QT, bem como em doentes submetidos a tratamento com fármacos cronotrópicos negativos (bloqueadores-Beta ou bloqueadores dos canais de cálcio), fenotiazinas, amiodarona, digoxina ou quinidina, por potenciação de efeitos adversos.^{7,8} A interacção com fármacos inibidores do

citocromo P450 (CYP 3A4), como o cetoconazol, quinino e primaquina, deve ser evitada pelo risco de elevação dos níveis séricos da mefloquina a valores tóxicos.⁹ Apesar de alguns estudos demonstrarem que a mefloquina não aumenta o risco de malformações congénitas quando utilizada no primeiro trimestre da gravidez, segundo a OMS, as mulheres que efectuem profilaxia com este fármaco devem ser alertadas para evitarem uma gravidez num período até três meses após terminarem a profilaxia, podendo neste aspecto ser utilizado no segundo e terceiro trimestres de gravidez.^{9,10,11} No entanto, devido ao seu elevado potencial arritmogénico e à maior sensibilidade dos fetos e recém nascidos a este efeito, não é recomendado durante toda a gravidez. Pela capacidade de inactivação da vacina anti-tifóide viva oral, a quimioprofilaxia com mefloquina só deve ser iniciada três dias após a última toma da vacina.¹²

Os indivíduos que viajam para áreas de *P. falciparum* resistente à cloroquina que não possam efectuar quimioprofilaxia com mefloquina ou doxiciclina têm actualmente disponível uma associação farmacológica eficaz de atovaquona e proguanil (250 mg/100 mg dose diária), devendo ser iniciada dois dias antes da viagem e que deverá ser mantida durante sete dias após o regresso dos viajantes (*Quadro II*). Trata-se de uma associação bem tolerada, verificando-se apenas sintomas gastrintestinais menores (epigastralgias, diarreia). Tem como principais desvantagens a obrigatoriedade da toma diária e o custo mais elevado do que outros esquemas profiláticos.

A associação cloroquina – proguanil é apenas utilizada nos viajantes para áreas com *P. falciparum* resistente à cloroquina, sendo menos eficaz que a me-

QUADRO II

Esquemas de quimioprofilaxia

Fármaco	Dose recomendada	Áreas geográficas
Cloroquina	5 mg base/Kg/semana em toma única ou 10 mg base/Kg/semana em 6 tomas (1 semana antes da partida, mantendo 4 semanas após o regresso)	<i>P. vivax</i> (Argentina, Iraque, Síria Turquia, partes da China, Bolívia, Irão, Peru e Venezuela), <i>P. falciparum</i> (América Central, Ásia Central, sul da Índia)
Cloroquina + Proguanil	5 mg base/Kg/semana em toma única + 200 mg de Proguanil /dia (1 semana antes da partida, mantendo 4 semanas após o regresso)	Estirpes <i>P. falciparum</i> com moderada resistência à cloroquina (Península Arábica, Ásia, Mauritània, Namibia e partes da Colombia)
Mefloquina	5 mg base/Kg/semana (2 a 3 semanas antes da partida, mantendo 4 semanas após o regresso)	Estirpes <i>P. falciparum</i> resistentes à cloroquina (África Sub-Sahariana, Etiópia, Vietname, Laos e partes da China, Indonésia e Panamá)
Doxiciclina	1,5 mg sal/Kg/dia (iniciar 1 dia antes da viagem, mantendo 4 semanas após o regresso)	Estirpes <i>P. falciparum</i> resistentes à mefloquina (Cambodja, Tailândia, Timor Lorosae)
Atovaquona + Proguanil	250 mg /dia + 100 mg/dia (iniciar 1 dia antes da viagem, mantendo durante 1 semana após o regresso)	Estirpes <i>P. falciparum</i> resistentes à cloroquina (África Sub-Sahariana, Etiópia, Vietname, Laos e partes da China, Indonésia e Panamá)

floquina. A sua segurança durante a gravidez torna-a uma opção preferencial em grávidas nas doses referidas no *Quadro II*. Esta associação está contra-indicada em doentes com insuficiência renal.

Tratamento antimalárico

A escolha do fármaco antimalárico no tratamento da malária deve ser adequado à espécie do parasita, à resistência aos fármacos por parte do parasita, à gravidade do quadro clínico e às características imunológicas do doente.

Na *malária severa*,¹³ pela gravidade clínica do doente, devem ser utilizados fármacos anti-maláricos eficazes contra as espécies multiresistentes de *P. falciparum* (agente responsável pela maioria dos casos). A associação do quinino com a doxiciclina (excepto em crianças com menos de oito anos e em grávidas em que se utiliza a clindamicina na dose de 300 mg de 6/6 horas durante cinco dias)¹⁴ é o esquema

preferencial pela elevada eficácia, ausência de resistências e possibilidade de administração parentérica do quinino (*Quadro III*). As interações do quinino com fármacos inibidores do CYP 3A4 (cimetidina e cetoconazol) e indutores (fenobarbital, rifampicina) produzem, respectivamente, aumento e diminuição do nível sérico do fármaco, podendo comprometer a eficácia do tratamento. Cerca de 20% do quinino tem excreção renal, pelo que, nos casos de malária grave em que após dois dias de terapêutica parentérica o doente não apresente melhoria clínica significativa e tenha uma insuficiência renal aguda grave, a dose de quinino administrada deve ser reduzida em 30 a 50%.¹⁵ O quinino tal como outros antimaláricos é arritmogénico, sendo maior esse efeito quando administrado por via parentérica. Este efeito adverso é potenciado pela associação a outros fármacos tais como amiodarona, digoxina, flecainida, anti-histamínicos (astemizole, terfenadina) e halofantrina (neste

QUADRO III

Tratamento de casos importados de Malária em adultos

Espécie de plasmodium	Provável resistência	Malária não grave	Malária grave / malária cerebral
<i>P. falciparum</i>	Resistente a CO / SP	Atovaquona (1g/dia , 3 dias) + Proguanil (400 mg/dia, 3 dias) ou Mefloquina (15 a 25 mg base/Kg) ou Halofantrina (8mg base/Kg de 6/6 horas, 3 tomas) ou Quinino (dose inicial de 15 mg base/Kg seguido de 10 mg base/Kg de 8/8 h, 7 d) + Doxiciclina (100 mg de 12/12 horas)	Quinino (dose inicial de 15 mg base/Kg ev seguido de 10 mg base/Kg de 8/8 h, 7 dias) + Doxiciclina (100 mg de 12/12 horas)
	Resistente Mefloquina	Artemether (80 mg) + Lumefantrina 48mg 0h, 8h, 24h, 36h, 48h e 60h ou Quinino (dose inicial de 15 mg base/Kg seguido de 10 mg base/Kg de 8/8 h, 7 d) + Doxiciclina (100 mg de 12/12 horas)	Quinino (dose inicial de 15 mg base/Kg ev seguido de 10 mg base/Kg de 8/8 h, 7 dias) + Doxiciclina (100 mg de 12/12 horas)
<i>P. vivax</i> <i>P. ovale</i>		Cloroquina (25 mg base/Kg em 3 dias) + Primaquina (0,25 - 0,5 mg/Kg/dia, 14 dias)	
<i>P. malariae</i>		Cloroquina (25 mg base/Kg em 3 dias)	

CO – cloroquina, SP –Pirimetamina-Sulfadoxina

caso por inibição do CYP 3A4).^{16,17} A hipoglicemia é um dos efeitos adversos mais frequentes resultando da estimulação directa da secreção da insulina, devendo-se evitar a associação com sulfonilureias (glibenclamida, glicazida). Por fim, os efeitos adversos minor, como o cinchonismo (acufenos, vertigens, alterações visuais), as cefaleias, os vômitos e a diarreia são os mais frequentes mas geralmente não implicam interrupção do tratamento. O quinino está contra-indicado em doentes com arritmias ventriculares, bloqueios aurículo-ventriculares e na deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Não deve ser administrado a indivíduos que fizeram profilaxia ou tratamento com mefloquina num período inferior a 24 horas,¹⁸ excepto se a gravidade clínica da infecção o justificar.

Na *malária simples* a utilização dos fármacos antimaláricos deve ser orientada pela probabilidade de resistência do parasita ao fármaco escolhido, pelos efeitos adversos e interacções medicamentosas do mesmo. A associação de fármacos no tratamento da malária permite uma maior eficácia terapêutica com menor dose, diminuindo consideravelmente o risco de efeitos adversos. Pela sua elevada actividade antimalárica, os derivados da artemisina (artesunato e artemether) provocam uma rápida redução da parasitémia o que, associada à sua curta semivida (respectivamente 2 minutos e 13 horas),¹⁹ favorecem a sua utilização em associação com fármacos com semividas mais longas, como a mefloquina ou a lumefantrina. Em Portugal, no tratamento dos casos de malária simples importada devem ser utilizados fármacos com actividade contra estirpes de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e à sulfadoxina-pirimetamina. A associação atovaquona-proguanil, pela sua eficácia, segurança e escassez de efeitos secundários, poderá vir a ser o esquema preferencial (*Quadro III*). A mefloquina e a halofantrina são igualmente opções terapêuticas válidas, apesar do maior risco de efeitos adversos e de interacções medicamentosas graves, o que é contrariado por alguns trabalhos.²⁰ No caso da halofantrina, o seu efeito arritmogénico é o mais importante, podendo causar prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares e *torsade de pointes* que são potenciadas com a associação a anti-arrítmicos da classe I (procainamida, flecainida, quinidina), a antidepressivos tricíclicos, a anti-histamínicos (terfenadina e astemizole), a fenotiazinas, a anti-arrítmicos da classe II (sotalol) e classe III (amiodarona), a diu-

réticos e ao cisapride.^{21,22,23,24,25} A absorção intestinal deste fármaco é muito irregular, verificando-se um aumento de até seis vezes se for ingerida com uma refeição rica em lípidos.²⁶

O tratamento de malária por *P. vivax* e *ovale* impõe a utilização de primaquina, único fármaco com actividade sobre as formas hepáticas do parasita, após o tratamento da fase aguda, de forma a evitar a recrudescência da doença. É muito bem tolerada excepto nos indivíduos com deficiência de G6PD nos quais há risco elevado de hemólise intravascular. Quando associada à dapsona, verificaram-se alguns casos de anemia e meta-hemoglobinemia.²⁷ Está contra-indicada na gravidez, em crianças com menos de quatro anos, em indivíduos com doenças auto-imunes activas como a artrite reumatóide e lupus eritematoso sistémico.

Conclusões

A quimioprofilaxia da malária é relativamente segura, sendo a sua eficácia função da correcta escolha dos fármacos antimaláricos, dos níveis de resistência do *Plasmodium* predominante na área geográfica e das características individuais dos viajantes. Esta segurança é reforçada pela utilização de doses mínimas eficazes reduzindo o risco de efeitos adversos graves. As interacções medicamentosas são igualmente pouco significativas; no entanto, pela sua gravidade, algumas devem ser evitadas, como é o caso da mefloquina com os fármacos anti-arrítmicos e com as fenotiazinas. Certas doenças dos viajantes são limitadoras da utilização de fármacos antimaláricos pela exacerbação de sinais e sintomas clínicos como sucede com a mefloquina quando usada em doentes com patologias neuropsiquiátricas ou cardíacas.

No tratamento antimalárico a adequação terapêutica é fundamental pelo elevado risco de efeitos adversos graves de alguns fármacos como o quinino, a mefloquina e a halofantrina, quando utilizados em doentes com patologias cardiovasculares potencialmente arritmogénicas.

O futuro do tratamento farmacológico da malária passará, muito provavelmente, pela associação de fármacos, possibilitando uma redução das doses utilizadas, desse modo reduzindo o risco de efeitos adversos graves. A resistência do parasita aos fármacos antimaláricos actuais é um problema importante, cuja resolução poderá ser a associação terapêutica, como sucede com outras doenças infecciosas. ■

Bibliografia

1. Baudon D. aspects épidémiologiques des paludismes en Afrique sub-saharienne. Bull. Men. Soc Med Paris 1987; IV: 3-5.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International travel 1996. HHS publication no. (CDC) 97-8280. Washington DC, US Department of health and Human Services 1996.
3. Murphy GS et al. Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. Lancet 1993; 341:96-100.
4. Chukwuemeka SO. Management of HIV-Infected Pregnant Patients in Malaria-endemic Areas: Therapeutic and Safety Considerations in Concomitant Use of Antiretroviral and Antimalarial Agents. Clinical Therapeutics 1999; 21(9): 1456-1496.
5. Salako LA, Walker O, Iyuan AO. Pharmacokinetics of chloroquine in renal insufficiency. Afr J Med Sci 1984; 13: 177-182.
6. Navy Environmental Health Center. Navy Medical Department Pocket Guide to Malaria Prevention and Control. NEHC-TM PM 62501. Norfolk. September 2000:56-57.
7. Bindschedler M, Lefèvre G, Ezzet F et al. Cardiac effects of co-artemether (artemether/lumefantrine) and mefloquine given alone or in combination to healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 375-381.
8. ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics (1996-97). London: DataPharm Publications Ltd pp. 901-902 (mefloquine).
9. Baune B, Furlan V, Taburet, Farinotti R. Effect of selected antimalarial drugs and inhibitors of cytochrome P-450 3A4 on halofantrine metabolism by human liver microsomes. Drug and Metabolism and disposition Vol 27(5): 565-568.
10. Philips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. Drug safety 1996; 14: 131-145.
11. Smoak BL, Writer JV, Keep LW et al. The effects of inadvertent exposure of mefloquine ghemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army service women. J Infect Dis 1997; 176: 831-833.
12. The use of Antimalarial Drugs. Report of an Informal Consultation, WHO, Geneva, 13-17 November 2000; WHO/CDS/RBM/2001.33: 58.
13. White NJ. Malaria. In: Cook GC, eds. Manson's Tropical Diseases. Twentieth edition. London: WB Saunders Company 1996:1087-1164.
14. Brasseur P, Kouamou J, Moyou-Somo R, et al. Multi-drug resistant *falciparum* malaria in Cameroon in 1987-1988: I. Stable figures of porevalence of chloroquine and quinine-resistant isolates in the original foci. Am J Trop Med Hyg. 1992; 46: 1-7.
15. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine clinical implications. Clin Pharmacokinet 1996 ; 30 (4): 263-299.
16. Griffin JP. Drug interactions with antimalarial agents. Adverse Drug React Toxicol Rev 1999; 18(1): 25-43.
17. Koley AP, Robinson RC, Markowitz A and Friedman FK. Drug interactions: Effect of quinidine on nifedipine binding to human cytochrome P450 3A4. Toxicology 1997; 104:1-8.
18. Karbwang J, Harinasuta T. Overview: Clinical pharmacology of antimalarials. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992; 23 (4): 95-109.
19. Zhao KC, Chen ZX, Lin BL, Guo XB, Li GQ. Studies on the phase I clinical pharmacokinetics of artesunate and artemether. Chinese Journal of Clinical Pharmacology 1988; 4: 76-81.
20. Murinello A, Germano N, Brás S, Nunes J, et al. Anti-malaria treatment in non-endemic area: Effectiveness and security of quinine+doxycycline versus halofantrine. 3th European Congress on Tropical Medicine and International Health. Lisbon, September 2002 [Abstract P186].
21. Karbwang J et al. Cardiac effect of halofantrine. Lancet 1993; 342: 501.
22. Committee on Safety of Medicines. Current Problems in Pharmacovigilance 1996; 22:1.
23. Thomas M et al. The dilemma of the prolonged QT interval in early drug studies. Br J Clin Pharmacol 1996;41: 77-81.
24. ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics (1996-97). London: DataPharm Publications Ltd pp. 172-173 (sotalol).
25. ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics (1996-97). London: DataPharm Publications Ltd pp. 1094 (halofantrine).
26. Milton KA, Edwards G, Ward SA, Orme MLE, Breckenridge AM. Pharmacokinetics of halofantrine in man: effects of food and dose size. Br J Clin Pharmacol 1989; 28: 71-77.
27. Sin DD, Shafran SD. Dapsone and primaquine induced methemoglobinemia in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 12: 477-481.