

REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO



CDU 616 (213) (05) = 690 = 20

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo

Vol. 24 (Suppl. 6)

No. 6

P. 1-75

Nov./Dec., 1982

CONTENTS

	Text
EDITORIAL	2
ORIGINAL ARTICLES	
Malaria at Humaita County, Amazonas State, Brazil. Some aspects — MEIRA, D. A.	5
Malaria at Humaita County, Amazonas State, Brazil. XIII — Use of Clindamycin in the treatment of patients with malaria caused by <i>Plasmodium falciparum</i> — PEREIRA, P. C. M., MARCONDES, J., BARRAVIERA, B., MEIRA, D. A., MENDES, R. P., VADILETI, C., SOGAYAR, R. & RUI, P.	16
Malaria at Humaita County, Amazonas State, Brazil. XIV — Coprological population survey and correlation with hemoglobin levels — MARCONDES, J., MEIRA, D. A., MACHADO, P. E. de A., BARRAVIERA, B., MATSUBARA, L. S., VADILETI, C., PIROLA, J. A. G. & MACHADO, E. A. B.	24
Malaria at Humaita County, Amazonas State, Brazil. XV — Parasitological population survey on consecutive days — SOGAYAR, R., BARRAVIERA, B., MEIRA, D. A., MENEGUIM, J. M., DI SANTI, S. M., PIROLA, J. A. G., VADILETI, C. & BARBOSA, A. F.	29
Malaria at Humaita County, Amazonas State, Brazil. XVI — Gametocytes and lymphocytes studied in patients with <i>Plasmodium falciparum</i> — MEIRA, D. A., MARCONDES, J., BARRAVIERA, B., PEREIRA, P. C. M., RUI, P. & CURY, P. R.	32
Treatment of (<i>P. falciparum</i>) malaria with clindamycin. II — Posological five days scheme — ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C., ALECRIM, M. G. C. & DOURADO, H.	40
Resistance of <i>Plasmodium falciparum</i> to the association of Sulphadoxine plus Pyrimethamine in Amazonas, Brazil — ALECRIM, M. da G. C., ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C. de, DOURADO, H. V. & WANSSA, M. do C.	44
Resistance "in vivo" of <i>Plasmodium falciparum</i> to the association of sulfamethoxazole plus trimethoprim in Amazonas, Brazil — ALECRIM, M. da G. C., ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C. de, DOURADO, H. V. & WANSSA, M. do C.	48
In vivo resistance of <i>Plasmodium falciparum</i> to the association of sulphadoxine plus pyrimethamine at RIII level, in Amazonas, Brazil — ALECRIM, W. D., DOURADO, H., ALECRIM, M. da G., PASSOS, L. F., WANSSA, E. & ALBUQUERQUE, B.	52
Tropical splenomegaly in the Ituxi River, Amazonas, Brazil — ALECRIM, W. D., ALECRIM, M. das G., ALBUQUERQUE, B. C., McNEILL, M., DOURADO, H., PRATA, A. & MARSDEN, P. D.	54
Acute renal insufficiency in <i>P. falciparum</i> malaria — BULBOL, W. S., CARNEIRO, M., CARDOSO, A. C. D., ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C. de, ALECRIM, M. das G. & DOURADO, H. V.	58
Study on clindamycin in the treatment of falciparum malaria — CABRERA, B. D., RIVERA, D. G. & LARA, N. T.	62
Treatment of falciparum malaria with clindamycin — RIVERA, D. G., CABRERA, B. D. & LARA, N. T.	70

ADDRESS

Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Avenida Dr. Enéias C. Aguiar
P.O. Box 2921 — São Paulo — Brasil

SUBSCRIPTIONS

Foreign Countries	
One year (6 numbers)	US\$ 200.00
Two years	US\$ 350.00
Three years	US\$ 500.00
Single number	US\$ 50.00



Rev. Inst. Med. trop. São Paulo	Vol. 24 (Supl. 6)	N.º 6	P. 1-75	Nov./Dez. 1982
---------------------------------	-------------------	-------	---------	----------------

CONTEÚDO

	Texto
EDITORIAL	1
ARTIGOS ORIGINAIS	
Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. Alguns aspectos — MEIRA, D. A.	5
Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XIII — Uso da clindamicina no tratamento de doentes com infecção causada pelo <i>Plasmodium falciparum</i> — PEREIRA, P. C. M., MARCONDES, J., BARRAVIERA, B., MEIRA, D. A., MENDES, R. P., VADILETI, C., SOGAYAR, R. & RUI, P.	16
Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XIV — Inquérito coprológico em habitantes da região em relação às taxas de hemoglobina — MARCONDES, J., MEIRA, D. A., MACHADO, P. E. de A., BARRAVIERA, B., MATSUBARA, L. S., VADILETI, C., PIROLLA, J. A. G. & MACHADO, E. A. B.	24
Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XV — Inquérito parasitológico em dias consecutivos nos habitantes da região — SOGAYAR, R., BARRAVIERA, B., MEIRA, D. A., MENEGUIM, J. M., DI SANTI, S. M., PIROLLA, J. A. G., VADILETI, C. & BARBOSA, A. F.	29
Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XVI — Estudo dos gametócitos e linfócitos em doentes com infecção causada pelo <i>Plasmodium falciparum</i> — MEIRA, D. A., MARCONDES, J., BARRAVIERA, B., PEREIRA, P. C. M., RUI, P. & CURY, P. R.	32
Tratamento da malária (<i>P. falciparum</i>) com clindamicina. II — Esquema posológico em cinco dias — ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C., ALECRIM, M. G. C. & DOURADO, H.	40
Resistência do <i>Plasmodium falciparum</i> na Amazônia Brasileira à associação sulfadoxina mais pirimetamina — ALECRIM, M. das G. C., ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C. de, DOURADO, H. V. & WANSSA, M. do C.	44
Resistência "in vivo" do <i>Plasmodium falciparum</i> à associação sulfametoxazol mais trimetoprim na Amazônia Brasileira — ALECRIM, M. das G. C., ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C. de, DOURADO, H. V. & WANSSA, M. de C.	48
Resistência "in vivo" do <i>Plasmodium falciparum</i> à associação sulfadoxina mais pirimetamina, a nível de RIII, no Amazonas, Brasil — ALECRIM, W. D., DOURADO, H., ALECRIM, M. das G., PASSOS, L. F., WANSSA, E. & ALBUQUERQUE, B.	52
Esplenomegalia tropical no Rio Ituxí, Amazonas, Brasil — ALECRIM, W. D., ALECRIM, M. das G., ALBUQUERQUE, B. C., McNEILL, M., DOURADO, H., PRATA, A. & MARSDEN, P. D.	54
Insuficiência renal aguda, em malária, por <i>Plasmodium falciparum</i> — BULBOL, W. S., CARNEIRO, M., CARDOSO, A. C. D., ALECRIM, W. D., ALBUQUERQUE, B. C., ALECRIM, M. das G. & DOURADO, H. V.	58
Estudo sobre clindamicina no tratamento da malária por <i>Plasmodium falciparum</i> — CABRERA, B. D., RIVERA, D. G. & LARA, N. T.	62
Tratamento da malária falciparum com clindamicina — RIVERA, D. G., CABRERA, B. D. & LARA, N. T.	70

ENDEREÇO

Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Avenida Dr. Enéias C. Aguiar
Caixa Postal 2921 — São Paulo — Brasil

ASSINATURAS

Brasil: 1 ano	Cr\$ 5.000,00
2 anos	Cr\$ 8.000,00
3 anos	Cr\$ 12.000,00
Número avulso	Cr\$ 1.000,00
Para o exterior ver pág. IV	

EDITORIAL

Pela segunda vez, a REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO edita um Suplemento com temas referentes à malária, protozoose de elevada importância para nós, brasileiros. Doença de massa, atingindo principalmente grande parte de nossa população vinculada em núcleos demográficos da Amazônia, esta infecção vem sendo estudada por vários grupos de pesquisadores brasileiros, principalmente pela "Escola de Botucatu", o Instituto de Medicina Tropical de Manaus e o Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

No presente volume são publicados trabalhos coordenados pelo Prof. DOMINGOS ALVES MEIRA, estudando a malária no Município de Humaitá, bem como os de HEITOR DOURADO e seus companheiros do Instituto de Medicina Tropical de Manaus.

Com excelente material clínico procedente de Filipinas, onde a malária representa, também, sério problema de Saúde Pública, é tratada a questão do tratamento desta protozoose com a clindamicina, indiscutivelmente passo dos mais importantes no controle desta endemia.

A malária por *Plasmodium falciparum* tem respondido a vários esquemas terapêuticos com este antibiótico, desde que precocemente diagnosticada.

Conforme referimos no Editorial do Suplemento 5 (setembro/outubro, 1981), a Faculdade de Medicina de Botucatu vem se destacando

pelo seu pioneirismo no estudo clínico e laboratorial da malária, com significativas contribuições de campo, devendo ser realçado, neste particular, a obra patriótica desenvolvida pelo Prof. DOMINGOS ALVES MEIRA e seu valioso grupo. Vencendo a hostilidade do meio, esses colegas vêm realizando trabalho dos mais meritórios, ressaltando-se, também, a valiosa contribuição que o Instituto de Medicina Tropical de Manaus tem oferecido para o estudo da malária.

Com a publicação deste Suplemento, a Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo realiza mais um de seus propósitos, qual seja o de difundir a todos os malariologistas e clínicos o melhor conhecimento de uma doença que ainda nos oferece farto material para dúvidas, hipóteses especulativas e novas investigações.

Como Professor universitário, acompanhando os estudos sobre o velho paludismo ou impaludismo, de ontem e de hoje, é-me extremamente agradável verificar que a aplicação de novos métodos de estudo a esse mal tenha encontrado no estímulo e na formação profissional da nova geração, o prosseguimento capaz de levá-lo ao termo de sua resolução definitiva. Assim Deus o permita.

PROF. CARLOS DA SILVA LACAZ
Diretor do Instituto de Medicina Tropical
de São Paulo e Diretor Responsável e
Editor da Revista do Instituto de Medicina
Tropical de São Paulo

EDITORIAL

By the second time the REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO publishes a Supplement with themes relating to malaria, a protozoosis of high importance for Brazilian people. This disease attacks masses of people, mainly those linked in demographic centers of Amazonia. The infection has been studied by several groups of Brazilian researchers, as those from the School of Medicine of Botucatu, the Instituto de Medicina Tropical de Manaus and the Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

The present volume publishes the papers coordinated by Professor DOMINGOS ALVES MEIRA, concerning malaria in the municipal district of Humaitá, as well as those of HEITOR DOURADO and collaborators, from the Instituto de Medicina Tropical of Manaus.

There is an excellent clinical material from Philippines, where malaria also represents a serious public health problem. The treatment of this protozoosis with clindamycin, one of the most important steps in the control of this endemy is discussed. Several therapeutic schemes with this antibiotic have been successful in malaria caused by *Plasmodium falciparum*, since it is early diagnosed.

As we have referred in the Editorial of Supplement No. 5 (September/October 1981), the School of Medicine of Botucatu has been distinguished as pioneer in clinical and labora-

torial study on malaria in Brazil with expressive contributions in several surveys. In this point, must be emphasized the patriotic work developed by Professor DOMINGOS ALVES MEIRA and his valorous staff. In spite of the antagonism of the environment, those colleagues are performing a very meritorious work. We have to point out also, the valious contribution Professor Heitor V. Dourado's group from Manaus has given with continuous important studies on malaria.

With the publication of this Supplement the Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo realizes one of its purposes, to diffuse to all clinics and researchers on malaria the best knowledge on a disease that still offers an abundant material for doubts, speculative hypothesis and new inquiries.

As a university Professor I have followed the old and actual studies on paludism or impaludism. So, it is pleasant to verify that the use of new methods of study to that disease has found in the stimulation and professional formation of the new generation the right way to carry it through the definitive solution. God will allow it.

PROF. CARLOS DA SILVA LACAZ

Director of the Instituto de Medicina Tropical de São Paulo and Director and Editor of the Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo

MALÁRIA: NOVA PERSPECTIVA TERAPEÚTICA

Desde o início dos anos 60, o Departamento de Doenças Infecciosas da The Upjohn Company desenvolve um programa de seleção de compostos potenciais contra a malária. A partir de 1980, em prosseguimento a esse programa, os excelentes resultados obtidos pelo Prof. Heitor V. Dourado, do Instituto de Doenças Tropicais de Manaus, demonstraram a efetiva ação de clindamicina mesmo sobre formas muito graves e resistentes de malária pelo *P. falciparum*. Ensaio clínico paralelo em área de transmissão da doença pelo Prof. Alves Meira e colaboradores e nas Filipinas por outros pesquisadores, vieram confirmar a excelência da droga.

Os estudos de prospecção de doses que se sucedem têm demonstrado que, a menos que haja intolerância à droga, o que raramente ocorre quando administrado por via oral (por via sistêmica não tem havido relatos), é fundamental que esta medicação seja mantida durante 5 (cinco) dias mesmo na evidência de melho-

ra laboratorial e/ou clínica. Deve-se ter em mente que o aumento da parasitemia do primeiro ao terceiro dia após o início do tratamento com clindamicina não indica falha da droga. A eficácia desse antimicrobiano se fará evidente logo de início com a melhora clínica e, a partir do segundo ou terceiro dia, com a regressão acentuada e progressiva da parasitemia. A negatização dos parasitas no sangue pode ocorrer precocemente sendo o mais comum a partir do 5.º dia.

Contudo, o êxito da terapia com clindamicina depende muito mais do médico e do paciente, com a manutenção rigorosa da administração dos 10 mg/kg a cada 12 horas, durante os cinco dias, do que da clindamicina que tem demonstrado até agora, quando utilizada com critério e adequadamente, altíssima eficácia.

UPJOHN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.
Divisão Médica

MALARIA AT HUMAITÁ COUNTY, AMAZONAS STATE, BRAZIL SOME ASPECTS

Domingos Alves MEIRA

S U M M A R Y

Since 1976 many aspects of malaria have been studied in Humaitá County, Amazonas State, Brazil, by the Faculdade de Medicina and Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". In this way, epidemiological, clinical, serological, biochemical and parasitological aspects were studied. The behaviour of the population and patients was also considered through the determination of blood group system and the investigation of natural factors of resistance to malaria (Duffy system and Haemoglobin S).

I N T R O D U C T I O N

Malaria represents one of the more serious problems in Public Health in Brazil, mainly in the equatorial zone.

In 1976, the Faculdade de Medicina and Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola of the Campus of Botucatu started an investigation on Malaria in the region of Humaitá, headquarters of the advanced Campus of the Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", with the support from Fundação Projeto Rondon².

To understand the extent of the problem in Brazil it is enough to relate that the number of diagnoses performed in 1980, through the process of active search was of 169,000 cases.

The Humaitá County is included among the 7 of the Amazonas State and the 46 of all the Amazon Region in which largest transmission of malaria is observed. In 1976, 60,000 of the 78,000 (96.9%) cases of all the Amazon were registered in those 46 Counties.

This county is located in the southwest of the Amazonas State and borders Rondonia State and the counties of Canutama and Manicoré

(Fig. 1). It is also crossed by three important roads: Porto Velho — Manaus (BR-319), Transamazônica and Humaitá-Lábrea.

In August 1976 the population of Humaitá County was about 22,000 inhabitants of which 14,000 were from towns and 8,000 were from the rural area.

The major part of the rural area inhabitants live in small villages along the Madeira River and its tributaries. These localities are older and have a greater number of inhabitants.

The roads were built recently and there are fewer inhabitants on their edges. The Transamazônica Highway runs through the county for 126 Km up to Marmelos River where the Tenhairim Indians live.

The Porto Velho-Manaus road is paved and crosses the county for about 160 Km.

In both directions of this highway some farms are being implanted and there are workers who live in the live in towns and on dwellings along the road banks.

Study carried out with the support of "Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq" (Proc. 2222.8.043/80) and presented in "III Simpósio Nipo-Brasileiro de Ciência e Tecnologia" accomplished in Tokyo on October 1982.

Head Professor of the Department of Infectious and Parasitologic Diseases, Dermatology and Radiology.
Infections and Parasitology Discipline of the School of Medicine of Botucatu

The Humaitá-Lábrea Road crosses the County for 42 Km up to Ipixuna River where there is a small village. On the first part of this road there are natural prairies while the forest is far away.

The town of Humaitá was built on a high place of the Madeira River's left bank. The houses in the center of the town are brick-built and those situated on the periphery, mainly along the river sides, are built with wood and have no walls ("tapiri"), being very often near the forest just like in the rural areas. The District of Olaria is an example of this circumstance in which the epidemiological conditions are very like those of rural areas.

The purpose of this paper is to show some results of the researches made in this region since 1976.

I. SOME EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS ^{9,10}

In 1976 four hundred and nine inhabitants of various localities surrounding Humaitá were studied: one hundred and forty five from the roads (40 from Humaitá-Lábrea; 37 from BR-319 and 68 from Transamazônica); one hundred and fifty one from the Villages siding the Madeira River, and one hundred and thirteen from the urban zone (district of Olaria) in Humaitá where SUCAM had captured anophelines (Fig. 1).

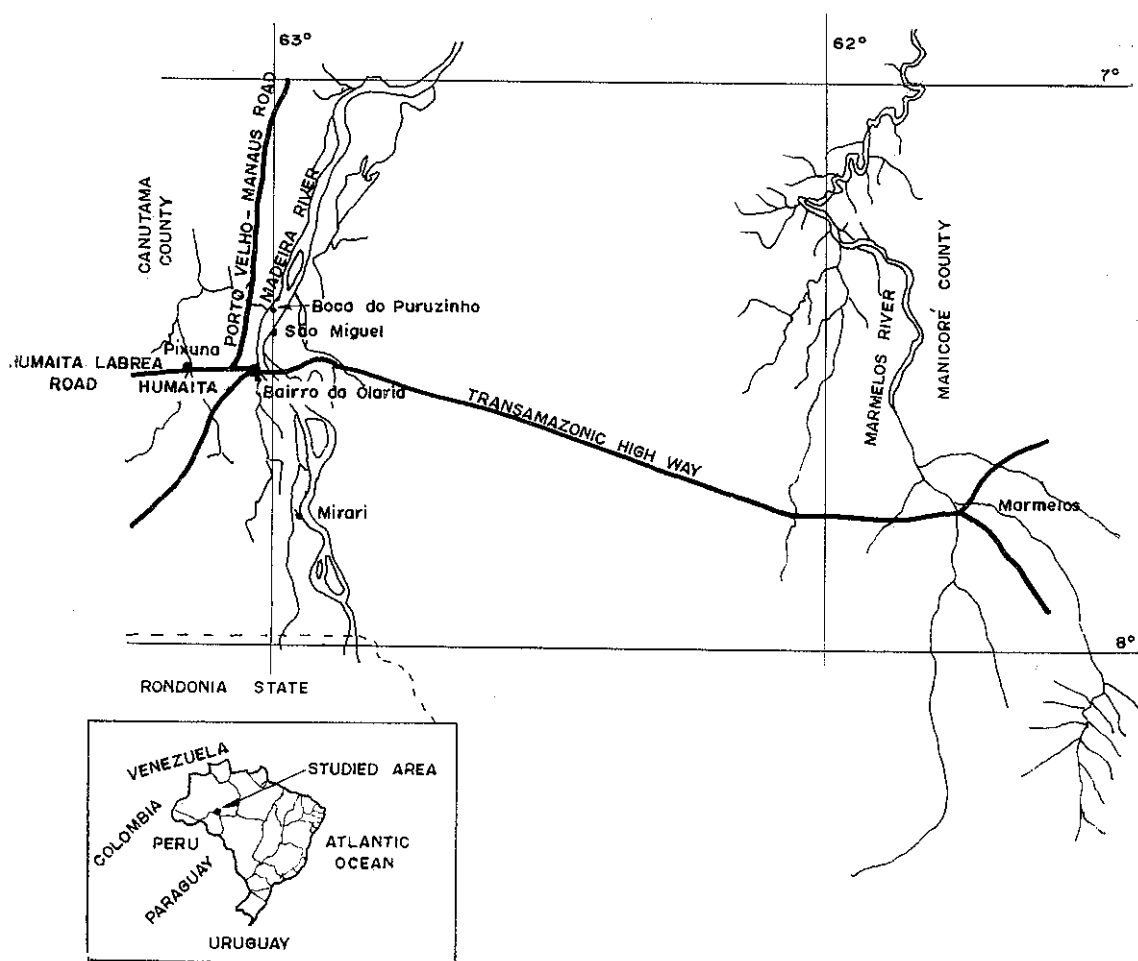


Fig. 1 — Map of Humaitá County, Amazonas State, showing the localities which were studied along the Madeira River and the new roads.

In 1979 another study was effected in the same localities including three hundred and thirty inhabitants.

Complete clinical observations were then made in all those individuals studied, including their epidemiological past. Epidemiological stu-

dies covered the following elements: preceding history of malaria, fever presence, splenomegaly and spleen index.

Analysis of results suggest that Malaria behaviour is different on the roads, Villages alongside the rivers and urban zones (Table I).

T A B L E I

The average enlarged spleen of children from group age 2 — 9 years old, according to origin in 1976 and 1979

Origin spleen class (a)	Madeira River				Roads				Urban zone			
	No. of children (b)		(a x b)		No. of children (c)		(a x c)		No. of children (d)		(a x d)	
	1976	1979	1976	1979	1976	1979	1976	1979	1976	1979	1976	1979
	1976	1979	1976	1979	1976	1979	1976	1979	1976	1979	1976	1979
0	57	56	0	0	33	28	0	0	16	26	0	0
1	10	4	10	4	15	5	15	5	0	1	0	1
2	5	1	10	2	4	3	8	6	1	0	2	0
3	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0
Totals	72	61	20	6	52	38	23	18	17	27	2	1
Spleen index (SI)												
1976:												
SI = $\frac{15}{72} \times 100 = 20.83\%$												
1979:												
SI = $\frac{5}{61} \times 100 = 8.20\%$												
SI = $\frac{19}{52} \times 100 = 36.54\%$												
SI = $\frac{1}{17} \times 100 = 5.88\%$												
SI = $\frac{10}{32} \times 100 = 31.25\%$												
SI = $\frac{1}{27} \times 100 = 3.70\%$												
Average enlarged Spleen (AES)												
1976:												
AES = $\frac{20}{72} = 0.278$												
1979:												
AES = $\frac{6}{61} = 0.098$												
AES = $\frac{23}{52} = 0.442$												
AES = $\frac{2}{17} = 0.118$												
AES = $\frac{18}{32} = 0.562$												
AES = $\frac{1}{27} = 0.037$												

There is also a difference when the population groups were considered by their origin and present day residence. The problem is larger among the inhabitants of the roads.

The comparative study between 1976 and 1979 indicated that Malaria is more frequent, persistent and severe on the roads than alongside the River were, contrary to 1976, its tendency was to diminish in 1979, with absence in the urban zone.

II. CLINICAL AND EVOLUTIVE ASPECTS

In January 1978 and August 1979, fifty eight sick individuals suffering from Malaria (28 by *P. falciparum*, 29 by *P. vivax* and 1 with a mixed

infection) were attended and observed at Humaitá Hospital and SUCAM's Outpatient Department. Table II shows that most of the sick individuals caught Malaria while living or working on the roads.

A clinical and laboratory study and the following tests were performed: hemogram, sedimentation rate, bleeding time, clotting time, prothrombin time, tourniquet test, transaminases, urea, creatinine, creatinine clearance, alkaline phosphatase, total bilirubin and fractions, total proteins and fractions, urine I and II, parasitological of feces, lactate deshydrogenase and the gamma-glutamyl transpeptidase. By discharge date 43 patients had an evolution study made

and most of them were submitted to repetition of the laboratory tests. The classical clinical picture was observed in most patients with both etiological diagnoses (Table III).

Only one death was observed among those patients with falciparum malaria, in coma, intravascular coagulation syndrome and acute renal insufficiency (Table IV).

T A B L E II
Distribution of patients with malaria according to etiology and probable infection locality

Etiology	Probable infection		Roads		Madeira River		Urban area		Unknown		Totals	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
<i>Plasmodium vivax</i>	23	(39.65)	4	(6.90)	0	(0.00)	3	(5.17)	30	(51.72)		
<i>Plasmodium falciparum</i>	23	(39.65)	0	(0.00)	1*	(1.73)	3	(5.17)	27	(46.55)		
<i>Plasmodium vivax</i> + <i>Plasmodium falciparum</i>	1	(1.73)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(1.73)		
Totals	47	(81.03)	4	(6.90)	1	(1.73)	6	(10.34)	58	(100.00)		

* Probably fell sick in Porto Velho (Rondonia State, Capital)

T A B L E III
Distribution of patients with malaria according to etiology and clinical picture before treatment

Etiology	Clinical picture	Duration (days)			Beginning		Feature		Liver (Cm)			Spleen		
		[0-4]	[4-7]	[7-16]	Abrupt	Insidious	Typical	Atypical	≤ 1	2-4	≥ 5	0-1	2	3-4
<i>Plasmodium vivax</i>		12	6	11	18	11	18	11	7	18	3	6	18	4
<i>Plasmodium falciparum</i>		15	6	7	14	14	20	3	6	20	2	3	21	4
<i>Plasmodium vivax</i> + <i>Plasmodium falciparum</i>		0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0
Totals		27	13	18	32	26	39	19	14	38	5	9	40	8

T A B L E IV
Distribution of patients with malaria according to the etiology and evolutive aspects after treatment

Etiology	Clinical evolution	Conditions at discharge date			Liver (Cm)			Spleen		
		Clinical cure	Death	Without follow-up	≤ 1	2-4	≥ 5	0	1-2	3-4
<i>Plasmodium vivax</i>		21	0	8	8	11	1	1	18	1
<i>Plasmodium falciparum</i>		20	1	7	5	13	2	1	18	1
<i>Plasmodium vivax</i> + <i>Plasmodium falciparum</i>		1	0	0	1	0	0	0	1	0
Totals		42	1	15	14	24	3	2	37	2

According to the laboratory tests, there were some alterations such as: anemia, leukopenia, neutropenia, lymphocytosis and in the group with *Plasmodium falciparum* etiology a tendency for increase of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and bilirubin suggesting intrahepatic cholestasis. The predominance of mild cases observed in this series

may be attributed to the regional characteristics.

III. SOROEPIDEMIOLOGICAL ASPECTS USING *Plasmodium berghei* AS ANTIGEN⁶

Four hundred and nine inhabitants from different localities in Humaitá County were surveyed. Those people were grouped as follows: 46

who had their dwellings along the county roads, 216 who lived in small villages along the Madeira River, 38 who lived in the urban area of the county, 64 Tenhairim Indians who had their dwellings along the Transamazonica road and 45 individuals who had migrated from other states or territories. Each individual was submitted to physical examination and blood smears, filter paper blood samples, and epidemiological data were collected from each one of the individuals. Indirect immunofluorescence tests were performed using *Plasmodium berghei* as antigen and total immunoglobulin as conjugate. Ten individuals (4 Indians, 3 from the Madeira River, 2 road inhabitants and 1 migrant) were serologically positive and their titers were: 1:20 (5), 1:40 (4) and 1:80 (1). Agreements between positive serologic tests and blood smears and suggestive clinical features were not seen in any case. Blood smear and serologic test were both positive in one case and in 7 cases there was agreement between positive blood smears and suggestive clinical features. On the other hand, only two serologically positive individuals showed clinical features suggestive of malaria. Results sug-

gest that the small relation between clinical features, blood smear and serologic tests may be due to antigen unespecificity, to indetermination of total immunoglobulin, to low percentage of positive blood and to method (filter paper) intrinsic variation.

IV. SEROLOGICAL ASPECTS USING *Plasmodium falciparum* AND *Plasmodium berghei* ANTIGENS¹²

The incidence of Malaria in the population of Humaitá, Brazil, was studied in 137 individuals by the Indirect immunofluorescence Antibody technique. The antigens used were *Plasmodium berghei* antigen (prepared according to Camargo's technique, 1971) and the *Plasmodium falciparum* antigen (kindly supplied by Dr. Mamoru Suzuki). Specific antigamma chain and mu chain conjugates were used, diluted to 1/200 with phosphate buffered saline pH 7.2 and mixed with 0.001%. Evans Blue Stain used as a contrast. The rheumatoid factor absorption technique as described by Camargo, 1972, was employed to detect IgM antibodies. Results can be observed in Tables V and VI.

TABLE V
Indirect immunofluorescence (IIF) to detect IgM antibodies anti-*Plasmodium* sp using *Plasmodium falciparum* as antigen in inhabitants of Humaitá County, Amazonas State

Origin	IIF	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1000	1/2000	Sub-totals /-/ +		Totals
Madeira River (M)	2	0	0	2	1	5	0	1	45	11		56
Urban Zone (U)	2	1	0	2	3	0	2	2	38	12		50
Roads* (R)	2	0	0	2	2	15	3	0	7	24		31
Totals	6	1	0	6	6	20	5	3	90	47		137

* Tenhairim Indians

$$\begin{aligned} \chi^2_{2gl} &= 33.24^{**} & \chi^2 (M \times R) &= 25.35^{**} \\ \chi^2 &= 20.00^{**} & \chi^2 (M \times U) &= 0.09 \end{aligned}$$

TABLE VI
Indirect immunofluorescence (IIF) using *Plasmodium berghei* as antigen to detect IgG antibodies anti *Plasmodium* sp in 47 positive sera using *Plasmodium falciparum* as antigen in inhabitants of Humaitá County, Amazonas State

Origin	IIF	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	Sub totals /-/ +		Totals
Madeira River (M)	3	0	0	0	0	0	0	8	3	11
Urban Zone (U)	0	1	0	0	0	0	0	11	1	12
Roads* (R)	11	0	2	1	1	2	7	17		24
Totals	14	1	2	1	1	2	26	21		47

* Tenhairim Indians

Analyses of results suggest that: 1) Out of the 47 sera which reacted positively with the *Plasmodium falciparum* antigen only 21 were positive for the *Plasmodium berghei* antigen. Thus, the homologous antigen proved to be more sensitive, as expected. 2) IgM antibodies were only detected in 4 cases and when the *Plasmodium falciparum* antigen was used; three of these were positive as well for the *Plasmodium berghei* antigen. 3) When the reactions were positive for both antigens, the titers to heterologous antigens were lower (in most of the cases) or equal to those obtained for homologous antigens. 4) Positive reactions to the *Plasmodium falciparum* antigen with titers equal to or lower than 1:2000 were negative to the *Plasmodium berghei* antigen. 5) The discrimilarities in the results to both antigens were probably due to: a) The techniques used to prepare the antigens would interfere with the antigenicity of the antigen sites involved in the reaction with the antibodies; b) The presence of factors inherent to some individuals who would produce antibodies which would bind to specific binding sites on the homologous antigen. 6) The IgG and IgM antibodies, when the *Plasmodium falciparum* antigen was used showed that malaria was more serious and persistent among road inhabitants.

V. SERUM LEVEL OF THYROTROPIN AND THYROID HORMONES IN 22 PATIENTS⁷

In 22 patients with Malaria (*Plasmodium vivax* 9 cases and *Plasmodium falciparum* 13 cases) serum levels of thyrotropin (TSH), thyroxine (T_4) 3, 3', 5, triiodothyronine (T_3), and 3, 3', 5' triiodothyronine (T_3 reverse, rT_3) were measured by radioimmunoassay. As compared with 14 normal controls patients with Malaria had the total serum T_3 and TSH significantly lowered. In total, serum T_4 was not significantly altered. The serum levels of biologically inactive reverse T_3 were increased. The data do not suggest hypothyroidism, particularly in its primary form; they very likely reflect a decreased peripheral conversion of T_4 to T_3 as a sparing mechanism.

VI. SERUM LEVELS OF CREATININE, PROTEIN AND LIPIDS IN HEALTHY INHABITANTS²

Serum levels of creatinine, total proteins, albumin, total and globulin fractions, total li-

pids, cholesterol and triglycerides were determined in 73 individuals from 8 to 63 years of age, white and non white males and females living in two geographically and nutritionally distinguished districts of the Humaitá county in the Amazonas State. The blood sampling was performed in selective group of individuals classified as healthy after being submitted to a complete clinical examination. Statistical analysis showed significant correlations among the following biochemical data: total lipids x cholesterol; total proteins x albumin; total proteins x globulins; total proteins x gamma globulins; globulins x gamma globulins. Alteration in gamma globulin levels was marked in the older individuals and might be related with their more intense contact with immunitary associated diseases like malaria. Comparing these data with those obtained from healthy subjects living in Botucatu city (São Paulo State), it was found that not only the gamma globulin values were higher but also the lipid concentration changed depending upon living and aging conditions (Table VII). The cholesterol and triglycerides variations were probably due to the different nutritional habits. In conclusion, several factors were found to be influencing the twelve biochemical variables and the discriminatory analysis showed that the following determinant factors must be considered (in sequence of importance) for future group and sub-group designs: 1st) age; 2nd) skin color; 3rd) living conditions and 4th) sex.

VII. HEMOGLOBIN A_2 LEVELS IN HEALTHY INHABITANTS AND IN PATIENTS⁸

Hemoglobin A_2 levels were measured in 25 patients with acute malaria infection and in 55 no infected individuals (11 Indians, 22 inhabitants from Madeira River banks and 12 inhabitants from one of the town districts named Olaria), all living at Humaitá in the State of Amazonas, Brazil.

Hemoglobin A_2 levels were not statistically different between malaria patients ($\bar{X} = 3.06\% \pm 0.62\%$) and two of the non infected groups (Indians $\bar{X} = 3.13\% \pm 0.67\%$ and Madeira River inhabitants: $\bar{X} = 2.79\% \pm 0.59\%$) Table VIII.

The Olaria town inhabitants showed a hemoglobin A_2 level significantly lower than the

three other groups ($\bar{X} = 2.18\% \pm 0.44\%$). This finding might be related both to their poorer living conditions and higher incidence

of helminthiasis leading to iron deficiency with consequent decrease in the hemoglobin A₂ synthesis (Table IX).

T A B L E VII
Biochemical parameters obtained by several authors in samples of healthy individuals

Individuals	From Amazonas	From Botucatu	University students	High school students
Residence	Humaitá	Botucatu	Botucatu	Botucatu
Age (years)	8 — 63	20 — 66	20 — 34	16 — 25
No. of cases	73	40	15	152
Creatinin (mg%)	1.1 ± 0.2	—	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.3
Total lipids (mg%)	502 ± 94	—	516 ± 83	—
Cholesterol (mg%)	184 ± 35	—	182 ± 30	168 ± 28
Triglycerides (mg%)	94 ± 44	—	102 ± 34	78 ± 32
Total proteins (g%)	8.0 ± 0.8	6.8 ± 0.1	7.3 ± 0.4	—
Albumin (g%)	4.3 ± 0.5	4.9 ± 0.3 (M) 4.7 ± 0.2 (F)	4.0 ± 0.5	4.9 ± 0.3
Globulins (g%)	3.7 ± 0.7	—	3.4 ± 0.5	—
α ₁ globulin (g%)	0.4 ± 0.08	0.4 ± 0.16	0.3 ± 0.07	—
α ₂ globulin (g%)	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.3	—
β globulin (g%)	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.2	—
λ globulin (g%)	2.2 ± 0.5	1.4 ± 0.3	1.8 ± 0.4	—
Albumin (g%)	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.3	2.9 ± 0.2	—
(Electrophoresis)				

T A B L E VIII
Hemoglobin A₂ levels in patients with malaria, Indians and inhabitants of Madeira River in Humaita County, Amazonas State

Groups	No. of samples	Average (%)	Standard error (%)	Statistical analysis
Patients (P)	25	3.06	0.62	(P x I) t = 0.30 p > 0.70 n.s.
Indians (I)	11	2.11	0.67	
Madeira River (M)	22	2.79	0.59	(P x M) t = 1.50 p > 0.10 n.s.

n.s. = Not significant

T A B L E IX
Hemoglobin A₂ levels of urban area and Madeira River inhabitants in Humaita County, Amazonas State

Group	No. of samples	Average (%)	Standard error (%)	Statistical analysis
Urban area (U)	12	2.18	0.44	(U x I) t = 4.13 p < 0.01*
Indians (I)	11	3.13	0.67	
Madeira River (M)	22	2.79	0.59	(U x M) t = 3.05 p < 0.01*
Patients (P)	25	3.06	0.62	
				(U x P) t = 4.40 p < 0.01*

VIII. BLOOD GROUPS IN INHABITANTS AND IN PATIENTS²

In August 1979, 28 patients with a diagnosis of malaria and 159 individuals of the gene-

ral population of Humaita County, State of Amazonas were studied: 97 out of the 159 were inhabitants of villages placed along the Madeira River, 16 were inhabitants of the district of Olaria and 46 were Indians from the Tenhai-

rim tribe, living 126 Km from the Transamazônica highway. With regard to the patients, 19 were infected by *Plasmodium vivax* and 9 by *Plasmodium falciparum*.

The following antigens were sought for in all the individuals studied: A and B; D; S; K and k respectively from ABO, Rh, MNSs and Kell blood groups.

The results were compared with the control group which was formed by individuals from the regions of Botucatu, attended by the Hemotherapy Service "Júlio de Mesquita Filho", University School of Medicine.

The analysis of results suggests the preference of *Plasmodium vivax* for individuals of blood group SS and Ss and that of *Plasmodium falciparum* for the ss group. On the other hand, a great difference was found in the distribution of the blood groups in the population studied, Indians, inhabitants of Madeira River, inhabitants of Humaitá urban zone and inhabitants of the region of Botucatu, who formed the control group. There was a predominance of group O, Rh positive in the population studied. All the Indians but one were group O, Rh positive.

IX. ANTI-ERYTHROCYTES ANTIBODIES INCIDENCE IN THE GENERAL POPULATION AND IN PATIENTS⁴

In August 1979, individuals taken from the general population of different localities of Humaitá and 28 patients with a diagnosis of malaria were studied. Blood samples were taken from all of them in order to perform a direct Coombs test using human antiglobulin, and indirect Coombs test using non-antigenic constitution group 0 red blood cells and human antiglobulin serum. The results showed that no reaction was positive in the direct Coombs test although the incidence of positive indirect Coombs was greater than that reported by other Authors in other regions of the world. Yet there was no difference in outcome when one compared the subjects of the general population with those with malaria. The anti-erythrocytes antibodies detected were only those immune to natural substances and this fact can be attributed to the particular characteristics of the region.

X. PARASITOLOGICAL ASPECTS¹³

Four hundred and nine inhabitants of various localities surrounding Humaitá were studied: 145 from the roads (40 from Humaitá-Lábrea; 37 from Porto Velho-Manaus and 68 from the Transamazônica Highway); 151 from the villages at margin of the Madeira River and 113 from the urban area at Humaitá. Besides the epidemiological and clinical elements, blood samples from all individuals were collected for plasmodium investigation.

For this purpose, a thin film and thick smear of the peripheral blood that had been colored by Giemsa method for microscopical examination were made from each person. Results were analysed through X^2 method and Fisher test. Parasitological exams (Table X) revealed 12 positive cases, 8 of which were infected by *Plasmodium vivax*, 3 by *Plasmodium falciparum* and 1 by *Plasmodium vivax* plus *Plasmodium malariae*. It must be pointed out that *Plasmodium malariae* had been absent from the region for a long time. All the individuals with positive search were under 15 years of age and their residences near the roads.

T A B L E X

Parasitological results according to origin of individual studied

Blood Smear	Positive No. (%)	Negative No. (%)	Totals No. (%)
Origin			
Roads	12 (8.0)	139 (92.0)	151 (100.0)
Madeira River	0 (0.0)	220 (100.0)	220 (100.0)
Urban Area	0 (0.0)	38 (100.0)	38 (100.0)
Totals	12 (2.9)	397 (97.1)	409 (100.0)

XI. HAEMOGLOBIN S LEVELS AND DUFFY BLOOD GROUP FREQUENCY IN INHABITANTS AND PATIENTS⁵

Classic studies on malaria epidemiology have shown that factors of natural resistance should be involved in the acquirement of immunity by the population of endemic areas. Among the intra-erythrocytic factors of resistance, Hemoglobin S is responsible for protecting against severe cases of Malaria caused by *Plasmodium falciparum*. Another factor of

erythrocytic resistance against malaria is the Duffy system. People with Fy Fy genotype are resistant to Malaria caused by *Plasmodium vivax*.

Hemoglobin S levels were measured in 25 patients with acute malaria infection and in 160 other individuals (39 Indians, 92 inhabitants from Madeira River banks and 29 inhabitants of Olaria, one of the town districts) all living in Humaitá County.

The Duffy blood group was also identified in all patients with acute malaria infection and in 42 Indians, 91 inhabitants from the Madeira River banks and 13 inhabitants of Olaria. The results (Table XI) showed that 2.5% of the general population from Madeira River bank and urban area as well as one patient with benign malaria had Hemoglobin AA.

T A B L E X I

Distribution of general population in Humaitá County, Amazonas State and patients with malaria, according to the kind of hemoglobin

Hemoglobin Groups	AA		AS		Totals	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Madeira River	89	(96.7)	3	(3.3)	92	(100.0)
Indians	39	(100.0)	0	(0.0)	39	(100.0)
Urban area	29	(100.0)	0	(0.0)	29	(100.0)
Patients	24	(96.0)	1	(4.0)	25	(100.0)
Totals	181	(97.8)	4	(2.2)	185	(100.0)

The results also showed (Tables XII and XIII) that Fy (a-b-) phenotype was more frequent in Madeira River bank inhabitants. On the other hand, no patient with vivax malaria has Fy Fy genotype.

T A B L E X II

Distribution of general population in Humaitá County, Amazonas State, according to the Duffy blood group system

Duffy system Groups	Fy (a+)		Fy (a- b+)		Fy (a- b-)		Totals	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Malaria River	63	(69.23)	17	(18.68)	11	(12.09)	91	(100.0)
Indians	21	(50.00)	18	(42.86)	3	(7.14)	42	(100.0)
Urban area	10	(76.92)	2	(15.39)	1	(7.69)	13	(100.0)
Totals	94	(64.38)	37	(25.35)	15	(10.27)	146	(100.0)

T A B L E X III

Distribution of patients with malaria according to the etiology and Duffy blood group system

Etiology	Duffy system		Fy (a+ b-)		Fy (a- b+)		Fy (a- b-)		Fy (a+ b+)		Totals	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
<i>Plasmodium vivax</i>	5	(31.25)	6	(37.50)	0	(0.00)	5	(31.25)	16	(100.0)		
<i>Plasmodium falciparum</i>	4	(44.44)	4	(44.44)	1	(11.12)	0	(0.00)	9	(100.0)		
Totals	9	(36.00)	10	(40.00)	1	(4.00)	5	(20.00)	25	(100.0)		

Finally the prevalence of Hemoglobin S and Duffy system in Humaitá County confirms the epidemiological, parasitological and serological studies which showed that malaria is more severe and frequent among the inhabitants and workers from the roads and less important among the inhabitants of the Madeira River and urban area. In this way, although the sample is small, these findings may be related with the natural selection trend of resistant individuals in the endemic area.

XII. USE OF CLINDAMYCIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MALARIA CAUSED BY *Plasmodium falciparum*¹²

In 1981, 52 patients with Malaria caused by *Plasmodium falciparum* were treated with 20 mg/kg/day of clindamycin by oral and/or intravenous routes, for 5 to 7 days. The patients were observed every day and on the 14th and 21st days from the beginning of treatment they were submitted to medical examination and blood

smears were also made on those days. Five (9.7%) of them had severe malaria and 16 (30.8%) had been previously treated with chloroquine, pyrimethamine and ultralong-acting sulfonamide, without success. The results showed that all patients were cured. Blood smears became negative in general around the 5th day of treatment. There were no side effects during or after treatment. Clindamycin seems to be efficient mainly in the severe malaria caused by resistant *Plasmodium falciparum*.

RESUMO

Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. Alguns aspectos.

Desde 1976, vários aspectos de malária tem sido estudados no Município de Humaitá, Estado do Amazonas, por pesquisadores da Faculdade de Medicina e do Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola do Campus, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Neste sentido, foram estudados aspectos epidemiológicos, clínicos, sorológicos, bioquímicos e parasitológicos. O comportamento da população e dos doentes também foi considerado pela determinação dos sistemas de agrupamento sanguíneo e pela investigação de alguns fatores de resistência natural (sistema Duffy e Hemoglobina S).

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank "Fundação Projeto Rondon", Advanced Campus Directory and Humaitá — SUCAM.

REFERENCES

1. BARRAVIERA, B.; MENDES, R. P.; MICHELIN, O. C.; MEIRA, D. A.; CAMPOS, E. P.; MACHADO, P. E. A.; SOGAYAR, R.; VADILETTI, C.; BARBOZA, A. F.; SALATA, E.; CORREA, F. M. A.; BARRAVIERA, S. R. S.; GOLDMAN, S. & BRASIL, M. A. M. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. III — Aspectos clínicos e evolutivos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 12-26, 1981.
2. BURINI, R. C.; VADILETTI, C.; ANGELELI, A. Y. O.; BARRAVIERA, B.; CURI, P. R.; COSTARDI, A. C. & MEIRA, D. A. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. VII — Valores de creatinina, proteínas e lipídeos sanguíneos de habitantes da região. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 43-49, 1981.
3. COLAUTO, E. M. R.; MEIRA, D. A.; MENDES, R. P.; SILVA, E. A.; BARBOZA, A. F.; COLAUTO, R. & GOMES, M. C. G. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. IX — Frequência de sistemas de grupamentos sanguíneos em habitantes da região e em doentes. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 54-60, 1981.
4. COLAUTO, E. M. R.; SILVA, E. A.; CORREA, F. M. A.; COLAUTO, R.; BARBOZA, A. F.; VADILETTI, C. & MEIRA, D. A. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. X — Incidência de anticorpos anti-eritrocitários na população geral e em doentes. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 61-64, 1981.
5. COLAUTO, E. M. R.; BARRAVIERA, B.; MEIRA, D. A.; MATSUBARA, L. S.; PELLEGRINO JÚNIOR, J.; MACHADO, P. E. A.; SOGAYAR, R.; BARBOZA, A. F.; SILVA, E. A.; COLAUTO, R.; PIROLLA, J. A. G. & MENDES, R. P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XII — Frequência de fatores de resistência na população geral e em doentes: Hemoglobina S e sistema sanguíneo Duffy. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 72-78, 1981.
6. CORREA, F. M. A.; SALATA, E.; SOGAYAR, R.; MEIRA, D. A.; BARRAVIERA, B.; PITA, H. J.; SPERANDIO, L.; MENDES, R. P.; CAMPOS, E. P. & BRASIL, M. A. M. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. IV — Aspectos epidemiológicos com antígeno de *Plasmodium berghei*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 27-31, 1981.
7. KIY, Y.; MEIRA, D. A.; PIROLLA, J. A.; SOGAYAR, R.; BARBOZA, A. F.; MENDES, R. P. & HABERMANN, F. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. Níveis séricos de tireotrofina e de hormônios tireoidianos em 22 doentes. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 37-42, 1981.
8. MATSUBARA, L. S.; MACHADO, P. E. A.; MEIRA, D. A.; BARRAVIERA, B.; PIROLLA, J. A. G.; SOGAYAR, R.; VADILETTI, C.; COSTARDI, A. C. & MACHADO, P. E. A. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. VIII — Comportamento das taxas de hemoglobina A₂ em habitantes da região e em doentes. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 50-53, 1981.
9. MEIRA, D. A.; PITA, H. J.; BARRAVIERA, B.; SPERANDIO, L.; LIMA, J. R.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; SALATA, E.; BRASIL, M. A. M.; MENDES, R. P. & CAMPOS, E. P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. I — Alguns aspectos epidemiológicos e clínicos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 22: 97-107, 1980.
10. MEIRA, D. A.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; BARRAVIERA, B.; COSTARDI, A. C.; RUI, P.; SALATA, E. & PIROLLA, J. A. G. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. II — Alguns aspectos epidemiológicos comparativos entre 1976 e 1979. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 5-11, 1981.

11. PEREIRA, P. C. M.; MARCONDES, J.; BARRAVIERA, B.; MEIRA, D. A.; MENDES, R. P.; VADILETI, C.; SOGAYAR, R. & RUI, P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XVIII — Uso da Clindamicina no tratamento de doentes com infecção causada pelo *Plasmodium falciparum*. Anais do XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, fevereiro, 1 a 6, 1982. São Paulo, Ribeirão Preto, pág. D4.
12. SALATA, E.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; RAMOS, M. A. M.; MEIRA, D. A.; BARRAVIERA, B.; VADILETI, C. & PIROLLA, J. A. G. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. V — Aspectos soropidemiológicos com antígenos de *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium berghei*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 32-36, 1981.
13. SOGAYAR, R.; CORREA, F. M. A.; SALATA, E.; MEIRA, D. A.; MENDES, R. P.; CAMPOS, E. P.; BARRAVIERA, B.; PITA, H. J.; BRASIL, M. A. M. & SPERANDIO, L. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XI — Aspectos parasitológicos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 65-71, 1981.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

MALÁRIA NO MUNICÍPIO DE HUMAITÁ, ESTADO DO AMAZONAS XIII — USO DA CLINDAMICINA NO TRATAMENTO DE DOENTES COM INFECÇÃO CAUSADA PELO PLASMODIUM FALCIPARUM

Paulo Camara Marques PEREIRA (1), Jussara MARCONDES (1), Benedito BARRAVIERA (1), Domingos Alves MEIRA (2), Rinaldo Poncio MENDES (3), Conceição VADILETH (4), Roberto SOGAYAR (5) e Pedro RUI (6)

R E S U M O

Em 1981, 52 doentes com malária causada pelo *Plasmodium falciparum* foram tratados com 20 mg/kg/dia de clindamicina, pelas vias oral e/ou intra-venosa, durante 5 a 7 dias. Os doentes eram examinados diariamente no 14.º e 21.º dias, a contar do início do tratamento, eram submetidos a exame clínico e parasitológico de sangue. Cinco (9,7%) tinham malária grave e 16 (30,8%) tinham sido previamente tratados com cloroquina, pirimetamina e sulfas de ação ultra-lenta, sem sucesso. Os resultados mostraram que todos os doentes se curaram. Os parasitológicos de sangue tornaram-se negativos, em geral em torno do 5.º dia de tratamento. Não houve efeitos colaterais importantes durante ou após o tratamento. A clindamicina parece ser eficiente, principalmente nos casos graves de malária causada por *Plasmodium falciparum* resistente.

I N T R O D U Ç Ã O

O aparecimento de cepas resistentes de *Plasmodium falciparum* a múltiplas drogas na Ásia, América do Sul e Paraná, despertou o interesse em se reavaliar o uso de antibióticos no tratamento de doentes com malária causada por esse plasmódio.

LEWIS⁷, pela primeira vez, observou a ação de um derivado halogenado da Lincomicina no tratamento de camundongos infectados pelo *Plasmodium berghei*. LEWIS⁸ tratou camundongos com dois análogos halogenados da lincomicina com resultados significantes. FOW-

ERS¹³, obteve os mesmos resultados, três derivados halogenados da Lincomicina no tratamento de infecções causadas pelo *Plasmodium cynomolgi*, em Macacos Rhesus (*Macaca mulata*). Esse Autor, observou eliminação da parasitemia três a seis dias após o término do tratamento, empregando 25 a 100 mg/kg desses medicamentos durante cinco dias. SCHIMIDT & col.¹⁶, utilizando dois alogenados da Lincomicina em *Macaca mulata* inoculados com *Plasmodium cynomolgi* observaram alongamento do período pré-patente e esterilização da parasi-

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu e Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola do Campus de Botucatu — UNESP, com ajuda do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq (Proc. 2222.8.043/80)

- (1) Auxiliar de Ensino do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (2) Professor Titular do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (3) Professor Assistente Doutor do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (4) Técnica de Laboratório da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (5) Professor Assistente do Departamento de Parasitologia do Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola do Campus de Botucatu — UNESP
- (6) Técnico da SUCAM de Humaitá — Ministério da Saúde

temia. Notaram, entretanto, que a eliminação da parasitemia era lenta, POWERS & JACOBS¹⁴, comprovaram a eficácia de compostos alogenados da Lincomicina em macacos (*Aotus trivirgatus*) inoculados com cepas resistentes de *Plasmodium falciparum*.

Esses estudos em fase experimental demonstraram a ação de derivados halogenados da Lincomicina no tratamento de animais infectados, inclusive com cepas resistentes de *Plasmodium falciparum*. Por outro lado, verificou-se a ação lenta desses antibióticos na eliminação da parasitemia.

Coube a MILLER & col.¹¹ a utilização, pela primeira vez, da Clindamicina (7-cloro lincomicina) no tratamento de doentes com infecções causadas por *Plasmodium falciparum* resistentes a múltiplas drogas. Estes Autores associaram quinino durante período curto de tempo, visando contornar a ação lenta do antibiótico na redução da parasitemia. Os doentes tratados por ele não se haviam beneficiado com o uso isolado do quinino. Outro estudo clínico realizado por CLYDE & col.³, revelou resultados semelhantes com a Clindamicina utilizada isoladamente ou em associação com o quinino. O uso associado mostrou resposta mais rápida na eliminação da parasitemia. Esses Autores constataram a falta de ação dessa droga no tratamento de recaídas com a cepa Chesson do *Plasmodium vivax*. Os mesmos achados foram obtidos por HALL & col.⁶.

No Brasil, ALECRIM & col.¹, apresentaram, em 1981, resultados animadores com o emprego da Clindamicina como único anti-malárico, no tratamento de 36 doentes com infecção causada pelo *Plasmodium falciparum*.

O objetivo deste trabalho foi o de estudar o comportamento da Clindamicina utilizada como único anti-malárico no tratamento de doentes de área endêmica^{2,9,10}, de malária com infecção pelo *Plasmodium falciparum*.

MATERIAL E METODOS

Em outubro e novembro de 1981, foram tratados 52 doentes com infecção causada pelo *Plasmodium falciparum* atendidos no Hospital e no Ambulatório da SUCAM de Humaitá. Na

Tabela I encontra-se a amostra estudada e distribuída pelo sexo e grupo etário. O diagnóstico etiológico foi estabelecido pelo exame do esfregaço e da gota espessa, colhidos de todos os doentes e corados pelo Giemsa para leitura microscópica em imersão. Todos os doentes foram submetidos à observação clínica completa incluindo dados epidemiológicos, exame físico e testes laboratoriais subsidiários evolutivos pré e pós tratamento. Para tanto foi utilizada ficha padronizada.

T A B E L A I

Distribuição dos doentes com malária causada pelo *Plasmodium falciparum*, segundo o sexo e o grupo etário

Grupo etário	Sexo Masculino		Feminino		Total	
	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
[0 — 5)	7	(13,5)	3	(5,8)	10	(19,2)
[5 — 15)	9	(17,3)	2	(3,8)	11	(21,2)
≥ 15	26	(50,0)	5	(9,6)	31	(59,6)
Total	42	(80,8)	10	(19,2)	52	(100,0)

Os testes laboratoriais subsidiários realizados foram os seguintes: Hematológicos, Urina tipo I, Parasitológico de fezes e Eletrocardiograma.

Os esquemas terapêuticos empregados com a clindamicina acham-se expressos na Tabela II.

A droga utilizada pela via intra-venosa apresentava-se sob a forma de fosfato de clindamicina, sendo a dose utilizada diluída em 150 ml de soro glicosado a 5%, para ser infundida gota-a-gota durante uma hora.

Foi feito seguimento diário de todos os doentes durante o tratamento pelos exames clínico e parasitológico de sangue. Eles foram reexaminados clínica e parasitologicamente no 14.º e 21.º dias, a contar do início do tratamento. Os doentes foram ainda classificados de acordo com dois critérios: quanto à gravidade e quanto à realização ou não de tratamento prévio com outros anti-maláricos.

RESULTADOS

A Tabela III apresenta a distribuição dos doentes de acordo com a gravidade antes do início do tratamento. Cinco doentes (9,7%), fo-

T A B E L A II
Distribuição dos doentes tratados com a Clindamicina pelos esquemas terapêuticos utilizados

Esquemas	Doentes tratados n.º	Dose (mg/kg/dia)	Via	Intervalo (horas)	Duração (dias)
I	24	20	E.V. V.O.	12 12	3 4
II	17	20	V.O.	12	5
III	4	20	E.V.	24	5
IVa	2	20	E.V.	12	5
IVb	1	20	V.O.	12	2
			E.V.	12	5
IVc	1	20	E.V.	24	3
			E.V.	12	4
IVd	1	20	E.V.	24	7
IVe	2	20	V.O.	12	7

E.V. = endovenoso

V.O. = via oral

T A B E L A III
Distribuição dos doentes com malária pelo *Plasmodium falciparum* de acordo com a condição clínica antes do tratamento e o esquema terapêutico utilizado

Esquemas	Gravidade Boa		Moderada		Grave		Total	
	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
I	8	(15,4)	12	(23,1)	4	(7,7)	24	(46,1)
II	17	(32,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	17	(32,7)
III	2	(3,8)	2	(3,8)	0	(0,0)	4	(7,7)
IV	2	(3,8)	4	(7,7)	1	(2,0)	7	(13,5)
Total	29	(55,7)	18	(34,6)	5	(9,7)	52	(100,0)

ram considerados graves em função do grau de anemia e da depressão sensorial, sendo que um deles estava em coma antes do início do tratamento.

A Tabela IV revela a distribuição dos doentes de acordo com a realização do tratamento prévio pela SUCAM. É importante destacar que 16 (30,8%) haviam sido tratados com clo-

T A B E L A IV
Distribuição dos doentes com malária causada pelo *Plasmodium falciparum* de acordo com a realização de tratamento prévio, pela SUCAM, para a crise atual e segundo os esquemas de Clindamicina utilizados

Esquemas	Tratamento prévio Não realizado		Realizado pela SUCAM		Total	
	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
I	18	(34,6)	6	(11,6)	24	(46,1)
II	12	(23,1)	5	(9,6)	17	(32,7)
III	4	(7,7)	0	(0,0)	4	(7,7)
IV	2	(3,8)	5	(9,6)	7	(13,5)
Total	36	(69,2)	16	(30,8)	52	(100,0)

roquina e/ou associação sulfadoxina e pirimetamina sem melhora clínica e sem negatificação da parasitemia. Estes casos, portanto, podem ser considerados como resistentes aos anti-maláricos usados.

De modo geral, o tratamento com a Clindamicina trouxe benefícios, do ponto de vista clínico, para todos os doentes, exceto um, com

qualquer dos esquemas utilizados. Assim é que, na maioria deles, esta melhora foi muitas vezes, rápida. Entretanto, ela foi mais evidente quando o esquema adotado iniciava-se pelo uso intra-venoso da droga. A Tabela V apresenta os resultados do tratamento com a Clindamicina de acordo com os esquemas utilizados e os exames parasitológicos de sangue de controle. A análise desta Tabela revela que houve falha

T A B E L A V

Distribuição dos doentes com malária pelo *Plasmodium falciparum* de acordo com o controle parasitológico de sangue e o tipo de esquema terapêutico utilizado

Esquemas	Dia	Formas assexuadas				Total	Formas sexuadas					
		5.º		7.º ao 21.º			5.º		7.º aos 14.º(***)		21.º	
		+	-	+	-		+	-	+	-	+	-
I		4	20	0	24(*)	24	7	17	11	13	1	23
II		1	16	0	17	17	5	12	0	17	1	16
III		0	4	1(**)	3	4	1	3	1	3	0	4
IV		2	5	0	7	7	2	5	5	2	0	7
Total		7	45	1	51	52	15	37	17	35	2	50

(*) Um doente permaneceu clinicamente inalterado

(**) Trofozoítas no 14.º dia

(***) Tratados com primaquina

do tratamento, com persistência de parasitemia até o 14.º dia após o início do mesmo, quando se utilizou o **Esquema III** em um dos doentes assim tratados. Mesmo neste caso, houve negatificação da parasitemia no controle do 21.º dia.

Nos exames de controle realizados nos 7.º e 14.º dias após o início do tratamento, observaram-se gametócitos do *Plasmodium falciparum* em 17 doentes (32,7%). Por esta razão, estes doentes receberam tratamento com Primaquina e, no controle do 21.º dia, apenas 2 persistiam com gametócitos desse plasmódio. Não se observaram formas sexuadas de *Plasmodium falciparum* nos controles de 7.º e 14.º dias nos doentes tratados pelo **Esquema II**. Houve apenas em um a ocorrência de gametócitos no controle de 21.º dia.

A Tabela VI contém os resultados dos exames hematológicos realizados antes e após o tratamento nos doentes tratados com a clindamicina. Com exceção do **Esquema III**, observou-se redução acentuada nos valores do Hematócrito e nas taxas de Hemoglobina após o

tratamento. Em relação à série branca, verificou-se apenas aumento das taxas de linfócitos e redução de neutrófilos após o tratamento. A hemossedimentação, que era alta no início, elevou-se ainda mais após o fim do tratamento.

A Tabela VII mostra que houve maior proporção de exames de urina alterados antes do tratamento, sendo que houve tendência à normalização dos mesmos depois da terapêutica.

Os resultados dos exames parasitológicos de fezes encontram-se expressos na Tabela VIII. Em 19 (36,5%), o exame parasitológico foi negativo. De modo geral, houve predomínio de infestações múltiplas, não tendo havido diferença na distribuição dos parasitas de acordo com os esquemas utilizados. As infestações por *Ascaris lumbricoides* foram as mais frequentes, seguidas pelos *Ancilostomídeos*, *Strongyloides stercoralis*, *Giardia lamblia*, *Trichuris trichiura* e *Taenia saginata*.

De modo geral, houve boa tolerância à Clindamicina, tendo sido observados alguns casos

TABELA VI

Distribuição dos valores médios dos exames hematológicos dos doentes com malária causada pelo *Plasmodium falciparum* antes e após o tratamento de acordo com o esquema de Clindamicina utilizado

Exames	Hematócrito		Hemoglobina		Glob. brancos		Neutrófilos		Linfócitos		Monócitos		Eosinófilos		Basófilos		V.H.S.	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
	%	%	g/%	g/%	/mm ³	/mm ³	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	mm/h	mm/h
I	41,0	34,0	12,9	11,7	6400	6900	52,0	46,0	35,0	43,0	2,0	2,6	5,0	8,4	0,0	0,0	39,40	47,80
II	35,6	34,0	11,7	10,9	5600	5900	52,0	43,2	39,0	42,3	2,0	1,5	6,5	13,0	0,5	0,0	44,41	47,31
III	36,0	39,5	11,5	11,2	9650	7750	30,0	33,5	50,0	54,0	1,0	1,0	18,0	11,5	1,0	0,0	35,25	49,50
IV	35,4	26,4	11,0	9,2	5900	6100	60,0	36,4	31,6	50,3	0,3	2,1	8,1	11,0	0,0	0,2	45,00	50,70
Média	37,0	33,4	11,7	10,7	6300	6600	50,0	39,8	38,8	47,5	1,4	1,8	9,5	10,9	0,3	0,0	41,00	48,80

TABELA VII

Resultado dos exames de urina realizados antes e após o tratamento em doentes com malária pelo *Plasmodium falciparum* segundo os esquemas utilizados de Clindamicina

Ex. urina	Trat.		Antes		Após	
	Normal		Alterado		Normal	
Esquemas						
I	8		16		17	
II	12		5		14	
III	2		1		2	
IV	2		4		4	
Total	24		26		37	

TABELA VIII

Incidência de parasitas intestinais nas fezes de 52 doentes com malária pelo *Plasmodium falciparum* tratados com a Clindamicina

Parasita	(%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	44,2
<i>Ancylostomidae</i>	38,4
<i>Strongyloides stercoralis</i>	26,9
<i>Giardia lamblia</i>	15,4
<i>Trichuris trichiura</i>	9,6
<i>Taenia saginata</i>	1,9
Exame negativo	33,5

de distúrbios gástricos leves ou moderados quando se utilizou a via oral.

DISCUSSÃO

Os objetivos da experimentação clínica com anti-maláricos de acordo com a OMS¹⁷ visam determinar a segurança e a eficácia de novas drogas. Tornou-se importante a busca de outros agentes desde que, no Brasil, surgiram cepas resistentes de *Plasmodium falciparum* a múltiplas drogas¹². Dentre as novas drogas testadas, algumas eram antibióticos como as Tetraciclina^{5,15} e mais recentemente, a clindamicina^{3,6,11,17}.

A Clindamicina [7-(S) cloro 7-deoxilincamicina] tem sido investigada de modo intensivo como agente para o tratamento de infecções graves. É ativa contra bactérias Gram positivas aeróbias e fortemente ativa contra as Gram positivas e negativas anaeróbias. A clindami-

cina inibe a síntese protéica bacteriana, podendo atuar tanto como agente bactericida quanto como bacteriostático, dependendo da sensibilidade do microrganismo e da concentração do antibiótico⁴.

O modo de ação da Clindamicina no tratamento da malária não é ainda bem conhecido. Entretanto, estudos experimentais e clínicos demonstraram sua atividade no tratamento da malária de animais e de malária humana causada por cepas resistentes de *Plasmodium falciparum* 1,3,6,7,8,11,13,14,16.

Essas foram as razões que estimularam o estudo da Clindamicina como droga útil no tratamento de doentes com malária causada pelo *Plasmodium falciparum*.

A maioria dos doentes tratados na presente série era do sexo masculino (80,8%), proporção esta bem próxima da assinalada por BARRAVIERA & col.² (72,41%). Em relação ao grupo etário, entretanto, houve discordância entre os dados referidos por estes Autores² que estudaram 13 doentes (22,41%) com menos de 15 anos, contra 21 (40,4%).

Um dos aspectos importantes que deveria ser verificado, era o da facilidade do emprego da Clindamicina em regime ambulatorial. Neste sentido, o **Esquema II**, de uso exclusivamente oral da droga, foi superior. A administração intra-venosa, contudo, apesar de mais trabalhosa, também foi realizada em ambulatorio, sendo que os doentes assim tratados, compareceram com regularidade para receberem as aplicações. A Clindamicina foi eficaz, pois houve melhora clínica na grande maioria dos doentes após as primeiras aplicações com negativação concomitante da parasitemia assexuada no 5.º dia de tratamento.

O **Esquema I** foi o melhor, pois apesar de ter incluído os doentes de gravidade maior, apresentou respostas clínica e parasitológica rápidas com ausência de parasitemia assexuada no 7.º dia de tratamento em todos os doentes tratados. O **Esquema II** também foi eficiente, embora os doentes nele incluídos fossem de menor gravidade. O **Esquema III** foi o que se revelou menos eficaz, pois, houve um doente que permaneceu com parasitemia assexuada até o 14.º dia após o início do tratamento. Ao que parece, a administração em uma única do-

se diária obriga o doente a permanecer longo tempo, isto é, mais que 12 horas sem receber nova aplicação. De HAAN & col.⁴ recomendam a dose mínima de 300 mg a cada 12 horas para se obter nível sérico adequado de Clindamicina em adultos. Aliás, o **Esquema IV**, foi introduzido para tratar doentes que não se beneficiaram com o **Esquema III**, isto é, que mostraram resposta parasitológica lenta.

De modo geral, os resultados obtidos na presente série foram semelhantes aos de ALECRIM & col.¹.

É preciso que se destaque que 30,8% dos doentes haviam sido tratados pela SUCAM e não tinham tido qualquer melhora clínica e nem negatividade parasitológica assexuada, sendo portanto, resistentes à Cloroquina e em alguns casos à associação sulfadoxina e pirimetamina.

A Clindamicina, aparentemente, não tem ação gametocitocida uma vez que, em vários casos constatou-se parasitemia sexuada nos controles efetuados após o tratamento. Por esta razão, no 14.º dia após o início do tratamento, foi associada a primaquina nas doses habituais, para exercer efeito gametocitocida. Estudos deveriam ser feitos para determinar a viabilidade dos gametócitos que aparecem após o tratamento com a Clindamicina.

No tocante aos efeitos colaterais, a droga foi bem tolerada, tendo sido notados alguns casos de distúrbios gastro-intestinais de natureza leve ou moderada, como foi descrito por ALECRIM & col.¹. Não houve alteração da função renal a se julgar pelos exames de urina realizados no pré e pós-tratamento, quando comparados com os resultados de BARRAVIERA & col.².

O comprometimento dos exames hematológicos realizados após o tratamento foi diferente quando estes foram comparados com os de BARRAVIERA & col.². Assim é que, constatarem-se nos controles tardios, após o tratamento com a Clindamicina, queda acentuada do hematócrito e das taxas de hemoglobina em desacordo com o que foi verificado por estes Autores. Estes resultados não permitem afirmar que a Clindamicina tenha sido responsável por estas alterações. Contudo, o **Esquema III**, que se acompanhou de respostas parasitológicas

mais lentas, não foi seguido destes distúrbios hematológicos. Esses achados sugerem a necessidade de se investigar com mais acuidade as eventuais ações da Clindamicina sobre a série vermelha nos doentes com malária causada pelo *Plasmodium falciparum*. O grau de anemia verificado após o tratamento parece não ter tido relação com a infestação parasitológica, pois a taxa de *Ancylostomidae* encontrada foi menor que a citada por BARRAVIERA & col.².

A Clindamicina, portanto, deve ser considerada como droga eficaz, podendo ser utilizada sobretudo nos casos de formas graves de malária causada pelo *Plasmodium falciparum* resistente. Outros estudos contudo, devem ser realizados com este antibiótico para se estabelecer a menor dose eficaz e a melhor via de administração.

SUMMARY

Malaria at Humaita County, Amazonas State, Brazil. XIII — Use of Clindamycin in the treatment of patients with malaria caused by *Plasmodium falciparum*

In 1981, 52 patients with malaria caused by *Plasmodium falciparum* were treated with 20 mg/kg/day of Clindamycin by oral and/or intravenous routes, during 5 to 7 days. The patients were observed every day and on the 14th and 21st days from to beninning to treatment they were submitted to medical examination and blood smears were also made on these days. Five (9.7%) of them had severe malaria and 16 (30.8) had been previously treated with chloroquine, pyrimethamine and ultralong-acting sulfonamide, without success.

The results showed that all patients were cured. Blood smears became negative in general about the 5th day of treatment. There were no side effects during or after treatment. Clindamycin seems to be efficient mainly in the severe malaria caused by resistant *Plasmodium falciparum*.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o auxílio prestado pela Fundação Projeto Rondon, Diretoria do Campus Avançado de Humaitá e SUCAM de Humaitá.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALECRIM, M. G.; DOURADO, H.; ALECRIM, W.; ALBUQUERQUE, B. C.; WANSSA, E. & WANSSA, M. C. — Tratamento da malária (*Plasmodium falciparum*) com clindamicina. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 23: 86-91, 1981.
2. BARRAVIERA, B.; MENDES, R. P.; MICHELIN, O. C.; MEIRA, D. A.; CAMPOS, E. P. de; MACHADO, P. E. de A.; SOGAYAR, R.; VADILETI, C.; BARBOZA, A. F.; SALATA, E.; CORREA, F. M. A.; BARRAVIERA, S. R. S.; GOLDMAN, S. & BRASIL, M. A. M. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. III — Aspectos clínicos e evolutivos. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 23 (Supl. 5): 12-26, 1981.
3. CLYDE, D. F.; GILMAR, R. H. & MCCARTHY, V. C. — Antimalarial effects of Clindamycin in man. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 24: 369-370, 1975.
4. De HAAN, R. M.; METZLER, C. M.; SCHELLENBERG, D. & VANDENBOSH, W. D. — Pharmacokinetic studies of Clindamycin phosphate. J. Clin. Pharmacol. 13: 190-209, 1973.
5. DOURADO, H. — Terapêutica da malária com minociclina. Rev. Brasil. Clin. Terap. 2: 2, 1973.
6. HALL, A. P.; DOBERSTYN, E. B.; NANOKORN, A. & SONKON, P. — Falciparum malaria semi-resistant to Clindamycin. Brit. Med. J. 2: 12-14, 1975.
7. LEWIS, C. — Antiplasmodial activity of halogenated lincomycin analogues in *Plasmodium berghei* infected mice. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, págs: 537-542, 1967.
8. LEWIS, C. — Antiplasmodial activity of 7-halogenated lincomycin. J. Parasitol. 54: 169-170, 1968.
9. MEIRA, D. A.; PITA, H. J.; BARRAVIERA, B.; SPERANDIO, L.; LIMA, J. R.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; SALATA, E.; BRASIL, M. A. M.; MENDES, R. P. & CAMPOS, E. P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. I — Alguns aspectos epidemiológicos e clínicos. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 22: 124-134, 1980.
10. MEIRA, D. A.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; BARRAVIERA, B.; COSTARDI, A. C.; RUI, P.; SALATA, E. & PIROLA, J. A. G. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. II — Alguns aspectos epidemiológicos comparativos entre 1976 e 1979. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 23 (Supl. 5): 5-11, 1981.
11. MILLER, L. H.; GLEW, R. H.; WYLER, D. J.; HOWARD, W. A.; COLLINS, W. E.; CONTACOS, P. G. & NEVA, F. A. — Evaluation of Clindamycin in combination with Quinine against multi drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 23: 565-569, 1974.

PEREIRA, P. C. M.; MARCONDES, J.; BARRAVIERA, B.; MEIRA, D. A.; MENDES, R. P.; VADILETI, C.; SOGAYAR, R. & RUI, P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XIII — Uso da clindamicina no tratamento de doentes com infecção causada pelo *Plasmodium falciparum*. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 24 (Supl. 6) (6): 16-23, 1982.

12. PETERS, W. — Chemotherapy of malaria. In: *Malaria*. Ed. by Julius P. Kreier, Vol. 1. New York, Academic Press, Cap. 3, 1980, págs. 145-283.
13. POWERS, K. G. — Activity of chlorinated lincomycin analogues against *Plasmodium cynomolgi* in Rhesus monkey. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 18: 485-490, 1969.
14. POWERS, K. G. & JACOBS, R. L. — Activity of two chlorinated lincomycin analogues against chloroquine resistant *falciparum* malaria in owl monkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1: 49-53, 1972.
15. RIECKMAN, K. H.; POWELL, R. D.; McNAMARA, J. V.; WILLERSON Jr., D.; KASS, L.; FRISCHER, H. & CARSON, P. E. — Effects of tetracycline against chloroquine-resistant and chloroquine sensitive *Plasmodium falciparum*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 20: 811-815, 1971.
16. SCHIMIDT, L. H.; HARRISON, J.; ELLISON, R. & WORCESTER, P. — The activities of chlorinated lincomycin derivatives against infections with *Plasmodium cynomolgi* in *Macaca mulata*. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 19: 1-11, 1970.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION — Chemotherapy of malaria, and resistance to antimalarials. Report of a WHO Scientific Group, W.H.O. Tech. Rep. Ser. 529, 1973.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

MALÁRIA NO MUNICÍPIO DE HUMAITÁ, ESTADO DO AMAZONAS XIV — INQUÉRITO COPROLÓGICO EM HABITANTES DA REGIÃO EM RELAÇÃO AS TAXAS DE HEMOGLOBINA

Jussara MARCONDES (1), Domingos Alves MEIRA (2), Paulo Eduardo de Abreu MACHADO (3),
Benedito BARRAVIERA (1), Luiz Shiguero MATSUBARA (4), Conceição VADILETI (5), José Antonio
G. PIROLLA (6) e Elide A. B. MACHADO (7)

R E S U M O

Em outubro de 1981, foram estudados 213 indivíduos do Município de Humaitá, Estado do Amazonas, dos quais 91 eram habitantes de localidades situadas ao longo da calha do Rio Madeira e 122 do Bairro da Olaria, na zona urbana. Todos foram submetidos a inquérito clínico, epidemiológico e parasitológico de fezes pelas técnicas de BAERMANN, FAUST & col. e HOFFMAN, FONS & JANER. De 65 habitantes da zona urbana e de 43 do Rio Madeira, foi feita determinação da hemoglobina. De 25 habitantes da zona urbana e de 16 do Rio Madeira, foi feita a determinação de hemoglobina A₂ pela cromatografia em microcoluna de D.E.A.E. celulose. Os resultados revelaram que houve maior proporção de infestação parasitária única ou múltipla entre os habitantes do Rio Madeira. Estes achados podem ser explicado pela diferença das condições de higiene locais, pois, os habitantes do Rio Madeira não dispõem de qualquer elemento de saneamento básico. Essas diferenças, contudo, não influenciaram nos níveis de hemoglobina e de hemoglobina A₂, que se mostraram semelhantes nos dois grupos.

I N T R O D U Ç Ã O

ARENDTS² observou aumento dos níveis de hemoglobina A₂ em doentes com malária aguda, observação esta que não foi confirmada por NAOUM & col.⁸ e por VAN ROS & col.⁹. MATSUBARA & col.⁵ estudando o comportamento das taxas de hemoglobina A₂ em habitantes de Humaitá e em doentes com malária, não encontraram nestes aumento destas taxas. Por outro lado, estes Autores⁵ encontraram ní-

veis mais baixos de hemoglobina A₂ entre os habitantes da zona urbana do Município de Humaitá, quando comparados com os habitantes de povoados do interior situados ao longo da calha do Rio Madeira. Atribuíram este achado à menor ingestão alimentar e ao maior índice de infestação parasitária entre os habitantes da zona urbana, que teriam, em consequência a estes fatos, anemia ferropriva.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP, com ajuda do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq (Proc. n.º 2222.8.043/80)

- (1) Auxiliar de Ensino do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (2) Professor Titular do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (3) Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (4) Auxiliar de Ensino do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (5) Técnica de Laboratório da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (6) Médico Residente do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP
- (7) Bióloga do Curso de Aperfeiçoamento da Faculdade de Medicina de Botucatu — UNESP

O objetivo deste estudo foi o de verificar se existia diferença de comportamento na comparação entre os habitantes da zona urbana e os do Rio Madeira, no Município de Humaitá, em relação às taxas de hemoglobina e às infestações, por parasitas.

MATERIAL E MÉTODOS

Em outubro de 1981, foram estudados 213 indivíduos do Município de Humaitá, Estado do Amazonas. 91 dos quais habitantes de localidades situadas ao longo da calha do Rio Madeira e 122 do Bairro da Olaria, na zona urbana.

Constituição de grupos de estudo

Os indivíduos estudados foram considerados em dois grupos, a saber: 1) **Zona urbana:** 122 indivíduos, habitantes do Bairro da Olaria, situado na periferia da cidade de Humaitá, formado por casa tipo "tapiri", sendo que, desde 1980, existe água encanada e fossa nesta localidade; 2) **Habitantes do Rio Madeira:** 91 residentes em povoados escolhidos entre os existentes ao longo da calha do Rio Madeira, constituídos por casas do tipo "tapiri" esparsas e sem saneamento básico^{6,7}. A Tabela I mostra a distribuição dos indivíduos estudados, de

TABELA I
Distribuição da amostra estudada de acordo com o sexo, grupo etário e procedência

Grupo etário	Sexo	U				R				Total	
		M		F		M		F		N.º	(%)
		N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)		
[0 — 2)		3	(1,4)	12	(5,6)	2	(0,9)	3	(1,4)	20	(9,3)
[2 — 5)		12	(5,6)	10	(4,6)	8	(3,8)	3	(1,4)	33	(15,4)
[5 — 10)		11	(5,2)	25	(11,8)	18	(8,4)	9	(4,2)	63	(29,6)
[10 — 15)		8	(3,8)	9	(4,2)	6	(2,8)	11	(5,2)	34	(16,0)
≥ 15		7	(3,3)	25	(11,8)	13	(6,11)	16	(8,5)	63	(29,7)
Total		41	(19,3)	81	(38,0)	47	(22,0)	44	(20,7)	213	(100,0)

U = Zona Urbana (Bairro da Olaria)

R = Rio Madeira

acordo com o sexo, o grupo etário e a procedência.

Técnicas de exame

Todos os indivíduos foram submetidos à ficha padronizada que incluía sintomatologia e dados epidemiológicos. Foram realizados exames parasitológicos de fezes pelas técnicas de BAERMANN, FAUST & col. e HOFFMAN, PONS & JANER em todos os indivíduos estudados. De 65 habitantes da zona urbana e de 43, do Rio Madeira, foi colhido sangue por venopunção para determinação da hemoglobina. De 25 habitantes da zona urbana e de 16, do Rio Madeira, dos quais foi colhido sangue, foi feita determinação de hemoglobina A₂. As dosagens de hemoglobina A₂ foram realizadas pela cromatografia em micro-coluna de D.E.A.E. celulose, de acordo com o método descrito por HUISMAN⁴.

Métodos estatísticos

Os resultados dos exames parasitológicos de fezes e dos elementos epidemiológicos foram comparados estatisticamente pelo teste de χ^2 ao nível, pelo menos, de 5% de probabilidade. Os resultados das taxas de hemoglobina e os das dosagens de hemoglobina A₂ foram analisados estatisticamente pelo teste t de Student para nível de significância de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

A Tabela II mostra a distribuição dos grupos estudados de acordo com a positividade do exame parasitológico de fezes. Houve diferença de comportamento na comparação entre os habitantes da zona urbana e do Rio Madeira, sendo que ocorreu proporção de exames negativos entre os habitantes da zona urbana.

MARCONDES, J.; MEIRA, D. A.; MACHADO, P. E. de A.; BARRAVIERA, B.; MATSUBARA, L. S.; VADILETTI, C.; PIROLA, J. A. G. & MACHADO, E. A. B. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XIV — Inquérito coprológico em habitantes da região em relação às taxas de hemoglobina. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 24 (Supl. 6) (6):24-28, 1982.

TABELA II

Distribuição das populações estudadas de acordo com a procedência e a positividade do exame parasitológico de fezes

Procedência	Parasitol. de fezes	Negativo		Positivo		Total	
		N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
U		78	(36,6)	44	(20,6)	122	(57,2)
R		74	(34,8)	17	(8,0)	91	(42,8)
Total		152	(71,4)	61	(28,6)	213	(100,0)

U = Zona Urbana (Bairro da Olaria) R = Rio Madeira

$$2 U \times R \\ \chi = 7,59^{**}$$

A Tabela III revela a distribuição dos grupos estudados, de acordo com a presença de infestação única ou múltipla. Houve também maior proporção de infestação múltipla entre os habitantes do Rio Madeira.

A distribuição dos parasitas intestinais encontrados nos grupos estudados acha-se expressa na Tabela IV. Houve predominância de *Ascaris lumbricoides*, seguido pelos *Ancilostomídeos*, *Giardia lamblia* e *Trichuris trichiura*.

Não houve diferença de comportamento na comparação dos níveis de hemoglobina entre

TABELA III

Distribuição da amostra estudada de acordo com a procedência e a presença de infestação única ou múltipla

Procedência	Infestação	Única		Múltipla		Ausente		Total	
		N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
U		66	(31,0)	12	(5,6)	44	(20,7)	122	(57,3)
R		32	(15,0)	42	(19,7)	17	(8,0)	91	(42,7)
Total		98	(46,0)	54	(25,3)	61	(28,7)	213	(100,0)

U = Zona Urbana (Bairro da Olaria)

R = Rio Madeira

TABELA IV

Incidência de parasitas intestinais nas fezes de 213 habitantes da região de Humaitá (122 da zona urbana e 91 do Rio Madeira)

Parasitas	Localidade	U (%)	R (%)	Total (%)
Al		19,5	18,8	38,3
A		6,8	13,1	19,9
Tt		1,4	7,1	8,5
Ev		0,0	0,3	0,3
G		4,3	4,6	8,9
Ss		1,4	1,1	2,5
Neg.		15,6	6,0	21,6

Al — *Ascaris lumbricoides*

A — *Ancilostomidae*

Tt — *Trichuris trichiura*

Ev — *Enterobius vermicularis*

G — *Giardia lamblia*

Ss — *Strongyloides stercoralis*

U — Zona urbana (Bairro da Olaria)

R — Rio Madeira

os habitantes da zona urbana e do Rio Madeira (Tabela V). Não houve também diferença de comportamento na comparação entre os níveis de hemoglobina A₂ entre os habitantes da zona urbana e do Rio Madeira (Tabela VI).

TABELA V

Níveis de hemoglobina dos habitantes da zona urbana (Bairro da Olaria) e habitantes do Rio Madeira no Município de Humaitá, Estado do Amazonas

Grupos	N.º de amostras	Média g (%)	D.P. (%)	Análise estatística
U	65	12,38	3,1945	(U x R) t = 0,4892 N.S. p > 0,60
R	43	12,60	1,3955	

U = Zona Urbana R = Habitantes do Rio Madeira

TABELA VI

Níveis de hemoglobina A₂ dos habitantes da zona urbana (Bairro da Olaria) e habitantes do Rio Madeira no Município de Humaitá, Estado do Amazonas

Grupos	N.º de amostras	Média (%)	D.P. (%)	Análise estatística
U	25	2,77	0,4646	(U x R) t = 1,0256 N.S. p > 0,20
R	16	2,55	0,7737	

U = Zona Urbana R = Habitantes do Rio Madeira

A Tabela VII mostra a distribuição dos grupos estudados pelas condições de higiene, isto é, destino dos excretas, origem da água e uso de calçado.

MARCONDES, J.; MEIRA, D. A.; MACHADO, P. E. de A.; BARRAVIERA, B.; MATSUBARA, L. S.; VADILETI, C.; PIROLA, J. A. G. & MACHADO, E. A. B — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XIV — Inquérito coprológico em habitantes da região em relação às taxas de hemoglobina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24 (Supl. 6) (6):24-28, 1982.

T A B E L A VII

Distribuição da amostra estudada pela procedência e condições de higiene: destino dos excretas, origem da água e uso de calçado

Cond. de higiene Procedência	Destino dos excretas		Total	Origem da água		Total	Uso de calçado		Total
	Fossa N.º (%)	Solo N.º (%)		Encanada N.º (%)	Não encanada N.º (%)		Sim N.º (%)	Não N.º (%)	
U	119 (55,86)	3 (1,41)	122 (57,27)	97 (45,54)	25 (11,73)	122 (57,27)	58 (27,23)	64 (30,04)	122 (57,27)
R	23 (10,80)	68 (31,93)	91 (42,73)	0 (0,00)	91 (42,73)	91 (42,73)	53 (24,88)	38 (17,85)	91 (42,73)
Total	142 (66,66)	71 (33,34)	213 (100,00)	97 (45,54)	116 (54,46)	213 (100,00)	111 (52,11)	102 (47,89)	213 (100,00)
$2 \text{ U} \times \text{R} \quad \chi = 122,49^*$ $2 \text{ U} \times \text{R} \quad \chi = 129,70^{**}$ $2 \text{ U} \times \text{R} \quad \chi = 2,38 \text{ n.s.}$									
U = Zona urbana (Bairro da Olaria) R = Rio Madeira									

Houve diferença de comportamento na comparação entre os habitantes das zonas urbana e rural no tocante ao destino dos excretas e origem da água. Essa diferença baseia-se, sobretudo, no fato de não existir água encanada e de haver menor proporção de uso de fossa entre os habitantes do Rio Madeira, em contraste com os da zona urbana.

COMENTARIOS

A concentração de hemoglobina A_2 é constante nos adultos, a não ser que ocorra algum processo patológico capaz de alterar a sua síntese. Assim, por exemplo, concentrações altas de hemoglobina A_2 tem sido observadas nas β -talassemias^{1,4} e nas anemias megaloblásticas, tanto B_{12} quanto folicoprivas. Baixas concentrações dessa hemoglobina têm sido assinaladas na hemoglobinopatia de cadeias α , nas α , Δ e $\Delta\beta$ talassemias, na persistência de hemoglobina fetal e nas anemias ferroprivas.

Os achados de MATSUBARA & col.⁵ permitiram sugerir maior carência de ferro entre os habitantes da zona urbana de Humaitá, em consequência de provável infestação verminótica importante. Por esta razão, tudo se passaria como se o menor nível encontrado de hemoglobina A_2 por estes Autores⁵ fosse devido à carência de ferro.

No presente estudo, o comportamento da distribuição do sexo e grupo etário foi semelhante ao verificado por MEIRA & col.⁷, tendo havido predomínio de indivíduos do sexo feminino, com idade variando de 2 a 15 anos.

Em relação à positividade dos exames de fezes, verificou-se diferença de comportamento entre os habitantes da zona urbana e do Rio Madeira. E, ao contrário do pressuposto por MATSUBARA & col.⁵ houve maior proporção de infestações parasitárias única ou múltipla entre os habitantes do Rio Madeira. É possível que esta diferença possa ser explicada pela desigualdade das condições de higiene locais. Por este prisma, houve diferença de comportamento na comparação entre os dois grupos, quanto à origem da água utilizada e o destino dos excretas. Os habitantes do Rio Madeira não têm água encanada, servindo-se do próprio rio e também não utilizam fossa, depositando os excretas sobre o solo. Já os habitantes da zona urbana possuem água encanada e a maioria dispõe de fossa. Essas melhorias foram introduzidas após o trabalho de MATSUBARA & col.⁵. Dessa forma, talvez, possam-se justificar os resultados obtidos, contrários aos esperados.

Em relação ao tipo de parasita encontrado, houve predomínio do *Ascaris lumbricoides*, ao contrário do que foi observado por BARRAVIERA & col.³ em doentes com malária na região de Humaitá, nos quais os ancilostomídeos predominaram. Ao se considerar apenas os parasitas sugadores de sangue, tais como *Ancilostomidae* e *Trichuris trichiura*, observou-se maior proporção destes nos habitantes do Rio Madeira. Esta diferença, contudo, não foi suficiente para estabelecer desigualdade nos níveis de hemoglobina e de hemoglobina A_2 nos grupos estudados.

Estes achados sugerem que houve mudança no comportamento das taxas de hemoglobi-

na A₂ em função, talvez, das alterações das condições ambientais. Parecem, também, enfocar as idéias de que as taxas de hemoglobina A₂ possam ser alteradas por diversos fatores numa mesma região, não guardando relação direta com a malária.

SUMMARY

Malaria at Humaita County, Amazonas State, Brazil. XIV — Coprological population survey and correlation with hemoglobin levels

In October 1981, individuals from Humaitá County, Amazonas State were studied; 91 out of 213 were inhabitants of villages alongside Madeira River and 122 were from Olaria District, in the urban zone. All of them were submitted to clinical, epidemiological and parasitological feces investigation. For the latter Baerman, Faust et al. and Hoffman, Pons & Janer methods were used. 65 Inhabitants from urban zone and 43 from Madeira River had their hemoglobin determined. 25 Inhabitants from urban zone and 16 from Madeira River had their hemoglobin A₂ determined by chromatography in D.E. A.E. cellulose. Results showed that there was a larger proportion of single or multiple fecal parasites among Madeira River inhabitants. Such a finding might be explained by the different hygiene conditions between these two localities since Madeira River inhabitants have no sanitation. However hemoglobin and hemoglobin A₂ levels were not influenced by these differences and their values were alike in the two groups studied.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o auxílio prestado pela Fundação Projeto Rondon, Diretoria do Campus Avançado de Humaitá e SUCAM de Humaitá.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALPERIN, J. B.; DOW, P. A. & PETTEWAY, M. B. — Hemoglobin A, levels in health and various hematologic disorders. *Am. J. Clin. Path.* 67: 226, 1977.
2. ARENDS, T. — High concentrations of haemoglobins A₂ in the malaria patients. *Nature (London)* 215: 1517-1518, 1967.
3. BARRAVIERA, B.; MENDES, R. P.; MICHELIN, O.; MEIRA, D. A.; CAMPOS, E. P.; MACHADO, P. E. A.; SOGAYAR, R.; VADILETI, C.; BARBOSA, A. F.; SALATA, E.; CORREA, F. M. A.; BARRAVIERA, S. R. S.; GOLDMAN, S. & BRASIL, M. A. M. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. III — Aspectos clínicos e evolutivos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 12-26, 1981.
4. HUISMAN, T. H. J. — Chromatographic determination of HbA₂ in SCHIMIDT, R. M.; HUISMAN, T. H. J.; LEHMANN, H. — Standardization of laboratory reagents and methods for the detections of hemoglobinopathies. U.S. Department of Health Education and Welfare. *Public Health Service* págs. 57-61, 1974.
5. MATSUBARA, L. S.; MACHADO, P. E. de A.; MEIRA, D. A.; BARRAVIERA, B.; PIROLA, J. A. G.; SOGAYAR, R.; VADILETI, C.; COSTARDI, A. C. & MACHADO, E. A. B. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. VIII — Comportamento das taxas de hemoglobina A₂ em habitantes da região e em doentes. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 50-53, 1981.
6. MEIRA, D. A.; PITA, H. J.; BARRAVIERA, B.; SPERANDIO, L.; LIMA, J. R.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; SALATA, E.; BRASIL, M. A. M.; MENDES, R. P. & CAMPOS, E. P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. I — Alguns aspectos epidemiológicos e clínicos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 22: 124-134, 1980.
7. MEIRA, D. A.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; BARRAVIERA, B.; COSTARDI, A. C.; RUI, P.; SALATA, E. & PIROLA, J. A. G. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. II — Alguns aspectos epidemiológicos comparativos entre 1976 e 1979. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23 (Supl. 5): 5-11, 1981.
8. NAOUM, P. C.; MACHADO, P. E. A.; MICHELIN, O. C.; CURY, P. R. & SILVA, M. P. — Comentários de haemoglobins A₂ and Fetal in Brazilian Indians. Relationship between these haemoglobins and malaria. *Ciência e Cultura* 31: 188-190, 1979.
9. VAN ROS, G.; MOORS, A.; DE VLIETTER, M. S. & DE GROOF, E. — Haemoglobin A₂ levels in malaria patients. *Amer. J. Trop. Hyg.* 27: 659-663, 1978.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

MALÁRIA NO MUNICÍPIO DE HUMAITÁ, ESTADO DO AMAZONAS XV — INQUÉRITO PARASITOLÓGICO EM DIAS CONSECUTIVOS NOS HABITANTES DA REGIÃO

Roberto SOGAYAR (1), Benedito BARRAVIERA (2), Domingos Alves MEIRA (3), João Milton MENEGUIM (4), Sílvia Maria DI SANTI (5), José Antonio G. Pirolla (6), Conceição VADILETI (7) e Aparecida Florentino BARBOSA (7)

R E S U M O

Em agosto de 1979, foram estudados 293 indivíduos do Município de Humaitá, dos quais 105 eram habitantes dos povoados situados às margens do Rio Madeira, 72 eram índios da Tribo Tenhairim e 116 eram residentes da zona urbana de Humaitá. Cada indivíduo foi examinado de uma a quatro vezes em dias consecutivos. De todos foi feito esfregaço com sangue obtido pela dígito-punção, fixado pelo metanol, corado pelo Giemsa e lido em microscópio de imersão (1000 X). Os resultados obtidos revelaram apenas 6 casos positivos (2,04%), sendo 3 habitantes do Rio Madeira e 3 índios. Este método, além de trabalhoso, não trouxe nenhuma contribuição para o aumento da taxa de positividade em inquérito parasitológico realizado em área endêmica.

I N T R O D U Ç Ã O

O diagnóstico parasitológico da Malária, pelo processo de busca ativa e passiva nas áreas endêmicas, nem sempre expressa o número real de casos, quando se compara, por exemplo, com o diagnóstico clínico^{2,4,10}. Por esta razão, técnicas alternativas de concentração de parasita no sangue tem sido propostas com a finalidade de aumentar o índice de positividade do exame parasitológico^{1,3,6,8,9,11,12,13}. Estes métodos, entretanto, nem sempre podem ser utilizados em pesquisa de campo.

O presente trabalho teve como objetivo a utilização de um processo de diagnóstico parasitológico simples, passível de ser empregado no campo e que poderia aumentar a taxa de positividade.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante o mês de agosto de 1979, foram estudados 293 indivíduos do Município de Humaitá, dos quais 105 eram habitantes de povoados

Trabalho realizado no Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola e Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu — UNESP, com ajuda do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq (Proc. 2222.8.043/80)

- (1) Professor Assistente do Departamento de Parasitologia do Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola do Campus de Botucatu — UNESP
- (2) Auxiliar de Ensino do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu — UNESP
- (3) Professor Titular do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu — UNESP
- (4) Técnico de Laboratório do Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola do Campus de Botucatu — UNESP
- (5) Bióloga do Curso de Aperfeiçoamento do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu — UNESP
- (6) Médico Residente do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Dermatologia e Radiologia da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu — UNESP
- (7) Técnica de Laboratório da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu — UNESP

situados às margens do Rio Madeira, 72 eram índios da Tribo Tenhairim, cuja aldeia se situava no Km 126 da Rodovia Transamazônica e 116 eram residentes do Bairro da Olaria, na zona urbana de Humaitá.

Cada uma dessas localidades foi visitada quatro vezes em dias consecutivos. Desta forma, foi possível examinar os indivíduos incluídos em todos os grupos de estudo, de uma a quatro vezes. A Tabela I mostra a distribuição

TABELA I

Distribuição da amostra pela procedência e pelo número de exames parasitológicos realizados em cada indivíduo

Parasitol. Procedência	Número de exames				Total
	1	2	3	4	
U	23	27	33	33	116
R	22	23	24	36	105
E	9	17	17	29	72
Total	54	67	74	98	293

U = Zona Urbana R = Rio Madeira
E = Estrada (índios da tribo Tenhairim)

dos indivíduos estudados pela procedência e pelo número de exames realizados em cada um.

Os exames parasitológicos foram feitos pela coleta de sangue por dígito punção de todos os indivíduos estudados. Os esfregaços foram fixados pelo metanol no momento da coleta, a seguir corado pelo Giemsa e examinados 200 campos microscópicos com objetiva de imersão (1000 X).

RESULTADOS

A Tabela II mostra os resultados dos exames parasitológicos de acordo com a procedência, o número de exames realizados em cada indivíduo e a positividade.

Houve apenas 6 casos positivos (2,04%). A Tabela III expressa a etiologia e o número de vezes que o exame foi positivo nestes indivíduos.

DISCUSSÃO

O exame parasitológico em dias consecutivos no mesmo indivíduo, pela realização do esfregaço,

TABELA II

Distribuição da amostra estudada pela procedência, pelo número de exames realizados em cada indivíduo e pela positividade do exame parasitológico

N.º de lâminas	Proced. Resultado		U		R		E		Sub-total	
			+	—	+	—	+	—	+	—
1	0	23	0	22	0	9	0	54	54	
2	0	27	2	21	0	17	2	65	67	
3	0	33	0	24	1	16	1	73	74	
4	0	33	1	35	2	27	3	95	98	
Total	0	116	3	102	3	69	6	287	293	

U = Zona Urbana R = Rio Madeira
E = Estrada (índios da Tribo Tenhairim)

TABELA III

Distribuição dos casos positivos pela etiologia e número de vezes em que foi feito o diagnóstico

Procedência	Dias			
	1.º	2.º	3.º	4.º
R	f	—	—	—
	f	—	—	—
	f+v	f+v	f+v	—
E	—	v	v	v
	f	—	—	—
	f	f	f	f

R = Rio Madeira E = Estrada (índios da tribo Tenhairim)
f = *Plasmodium falciparum* v = *Plasmodium vivax*

gaço, é método trabalhoso, pois se adotada a busca ativa significaria o retorno 4 vezes à mesma localidade e se adotada a busca passiva, implicaria na repetição do exame 4 vezes no mesmo indivíduo. Este trabalho seria compensado se esta técnica aproximasse a positividade do diagnóstico parasitológico ao clínico. Entretanto, os resultados obtidos no presente trabalho foram desanimadores pois, em estudo anterior, o inquérito parasitológico realizado com a coleta de uma única amostra de sangue de cada indivíduo das mesmas localidades estudadas, apresentou maior taxa de positividade (2,9%)¹⁰. MEIRA & col.⁴, baseado no estudo clínico e epidemiológico dos habitantes do Município de Humaitá, encontraram taxa maior de positividade.

Não se justifica portanto, a adoção desta técnica como medida de rotina para o diagnóstico de Malária.

SUMMARY

Malaria at Humaitá County, Amazonas State, Brazil. XV — Parasitological population survey on consecutive days.

In August, 1979, 293 individuals from Humaitá County were studied; 105 out of 293 were inhabitants from Villages situated along Madeira River bank; 72 were Indians from Tenharim tribe and 116 were inhabitants from urban zone of Humaitá. Each individual was examined 1 to 4 times on consecutive days. From each one a thin film of the peripheral blood, was made, and colored by Giemsa method for microscopical examination (1000 X). Results showed only 6 positive cases (2.04%), 3 from Madeira River and 3 Indians. Besides this method being very laborious it does not contribute to a higher positivity rate in parasitological search in an endemic area.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LEBRAS, J.; RICOUR, A.; SABEL, J. & PAYET, M. — Diagnostic parasitologique du paludisme par concentration des hématies parasitées: Technique et résultats préliminaires. *Bull. Soc. Path. Exot.* 70: 605-614, 1977.
- MARQUES, A. C. — Situação atual do controle das grandes endemias. Exposição feita no XV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, realizado em Campinas, São Paulo, de 4 a 8 de fevereiro de 1982.
- Mc ALISTER, R. O. & GORDON, D. M. — Restoration of cell morphology after culture of malaria parasites *in vitro*. *J. Parasitol.* 62: 664-669, 1976.
- MEIRA, D. A.; PITA, H. J.; BARRAVIERA, B.; SPERANDIO, L.; LIMA, J. R.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; SALATA, E.; BRASIL, M. A. M.; MENDES, R. P. & CAMPOS, E. P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XI — Aspectos parasitológicos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5 (Supl. 5): 65-71, 1981.
- MEIRA, D. A.; CORREA, F. M. A.; SOGAYAR, R.; BARRAVIERA, B.; COSTARDI, A. C.; RUI, P.; SALATA, E. & PIROLLA, J. A. G. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. II — Alguns aspectos comparativos entre 1976 e 1979. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5 (Supl. 5): 5-11, 1981.
- MILLER, L. K. & CHIENS, S. — Density distribution of red cells infected by *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium coatneyi*. *Exptl. Parasitol.* 29: 451-456, 1971.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE — Série de informes técnicos n.º 433. *Parasitologia de Paludismo*. Genebra, 1969.
- ROWLEY, P. T.; SIDDIQUI, W. A. & GIEMAN, Q. M. — Separation of malaria parasites according to age by density gradient centrifugation. *J. Lab. Clin. Med.* 70: 933-937, 1967.
- SHOTE, G. T. & SODEMAN, T. M. — Identification of malaria parasites by fluorescence microscopy and acridine orange staining. *Bull. WHO* 48: 591-596, 1973.
- SOGAYAR, R.; CORREA, F. M. A.; SALATA, E.; MEIRA, D. A.; MENDES, R. P.; CAMPOS, E. P.; BARRAVIERA, B.; PITA, H. J.; BRASIL, M. A. M. & SPERANDIO, L. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XI — Aspectos parasitológicos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5 (Supl. 5): 65-71, 1981.
- WILLIAMSON, J. & COVER, B. — Removal of the white cells from gametocyte, schizont, trophozoite and ring stages of *Plasmodium falciparum*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 65: 416, 1971.
- WILLIAMSON, J. & COVER, B. — The rapid isolation from human blood of concentrated, white cell free preparations of *Plasmodium falciparum*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 69: 78-87, 1975.
- ZUCKERMAN, A.; SPIRA, D. & HAMBURGER, J. — A procedure for the harvesting of mammalian plasmodia. *Bull. WHO* 37: 431-436, 1967.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

MALARIA AT HUMAITA COUNTY, AMAZONAS STATE, BRAZIL XVI — GAMETOCYTES AND LYMPHOCYTES STUDIED IN PATIENTS WITH PLASMODIUM FALCIPARUM

Domingos Alves MEIRA (1), Jussara MARCONDES (2), Benedito BARRAVIERA (2), Paulo Camara Marques PEREIRA (2), Pedro RUI (3) and Paulo Roberto CURY (4)

S U M M A R Y

In August and September 1982, 71 patients with *Plasmodium falciparum* malaria treated by clindamycin in SUCAM outpatients service and in Humaita Hospital were studied 59 patients out of 71 were males and 12 females. The youngest was one month old and the oldest, 65 years old. All patients were submitted to medical examination twice a day until clinical cure, with occurred from 3rd to 7th days after the beginning of treatment. After hospital discharge the patients were again submitted to clinical examination on the 7th, 14th and 21st days after the end of treatment. The parameters utilized in this study included the intensity of clinical picture, trophozoite and gametocyte counting in evolutive peripheral blood thick smears as well as lymphocyte counts before and after the treatment. The results showed that: 1) There is an association among gametocytes, trophozoites, clinical picture severity and circulating lymphocyte level in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. 2) *Plasmodium falciparum* gametocytes probably get to the peripheral blood when the host's conditions become adverse to the asexual parasite survival. 3) When they appear in the peripheral blood during the disease *Plasmodium falciparum* gametocytes probably are an important index in the prognosis evaluation and to indicate the therapeutic schedule.

I N T R O D U C T I O N

The circumstances under which gametocytes of *Plasmodium falciparum* are produced are not understood⁴. The rate of production of gametocytes of *Plasmodium falciparum* from asexual parasites is not constant¹⁵. CARTER & MILLER³ have shown that gametocytes production in culture is modulated by environmental conditions. The factors influencing such differences in the rate of gametocyte production are unknown.

SHUTE & MARYON¹⁴ observed the appearance of gametocytes in the peripheral blood in non-immune subjects with blood-induced infections 1 or 2 weeks earlier than in sporozoite-induced infections.

Development of the gametocytes of *Plasmodium falciparum* from the young ring to the morphologically mature parasite takes about 10 days^{9,15}. Many studies showed that the young

Research accomplished in the School of Medicine of Botucatu — UNESP, which support of National Council of Scientific and Technological Development — CNPq (Proc. 2222.8.043/80)

- (1) Head professor of the Department of Infectious and Parasitologic Diseases, Dermatology and Radiology of School of Medicine of Botucatu — UNESP
- (2) Instructor of the Department of Infectious and Parasitologic Diseases, Dermatology and Radiology of School of Medicine of Botucatu — UNESP
- (3) Technician of Humaita SUCAM — Health State Department
- (4) Doctor of the Department of Biological Statistics-Basic. Institute of Medical and Agricultural Biology — UNESP

gametocytes become sequestered in the blood spaces of the spleen and bone marrow and reappear in the peripheral circulation as morphologically mature forms after completion of their 10 day period of development^{6,11,19}.

The gametocytes continue to circulate with an exponential half-life of 3-4 days¹⁶. Though a significant proportion may survive for up to 2 or 3 weeks^{8,16}.

The time of appearance of the gametocytes after the first attack and also following subsequent symptomatic attacks usually coincides with a period of remission⁴. The gametocytes, however, are clearly little affected by the mechanisms responsible for the rapid removal of the asexual parasites⁴. Small numbers of gametocytes continue to circulate for up to 1 year or even longer after the first attack^{7,8}. Therefore, there is a controversy in the literature in respect to the production of gametocytes of *Plasmodium falciparum*. The mechanisms and factors that induce the production and release of these gametocytes in the peripheral blood are little known. It seems however that external stimuli take part in the process of gametocyte development.

The purpose of this paper is to establish the possible relations between the appearance and presence of gametocytes in the peripheral blood, the clinical picture of patients with *Plasmodium falciparum* malaria and number of circulating lymphocytes.

MATERIAL AND METHODS

In August and September, 1982, 71 patients with *Plasmodium falciparum* malaria were studied. All of them were submitted to complete clinical observation, including epidemiological data, evolutive physical examination and laboratory tests before and after treatment. The data were transcribed to a protocol¹³. The etiologic diagnosis was made by thick smear examination, taken from all patients and stained by Giemsa.

According to sex and age, the patients were grouped as follows:

- One month to 6 years old — 10 patients, all male

- 7 to 20 years old — 20 males and 4 females

- 21 to 65 years old — 29 males and 8 females.

All patients were submitted to medical examination twice a day until clinical cure, which occurred from 3rd to 7th days after the beginning of treatment with clindamycin. After hospital discharge the patients were again submitted to clinical examination on the 7th, 14th and 21st days after the end of treatment.

Parameters utilized

1. Intensity of clinical picture

The patients were classified in three groups as follows:

- 0 — absence of clinical manifestations

- + — presence of mild and moderate clinical manifestations

- ++ — presence of severe clinical manifestations with marked involvement of general health conditions, such as high and persistent fever, marked anemia, cerebral complications jaundice or urinary disturbances.

2. Trophozoites

Thick smears were taken every day from each patient for trophozoite counting according to SUCAM criteria as follows:

- 0 = absence of trophozoites

- < + = less than 100 parasites in 100 microscopic fields

- + = one parasite per field in 100 microscopic

- ++ = 2 to 20 parasites per field in 100 microscopic fields

- +++ = 21 to 200 parasites per field in 100 microscopic fields

- ++++ = more than 200 parasites per field in 100 microscopic fields.

3. Gametocytes

Gametocyte counting was done in the same manner in a thick smear taken from each pa-

tient, according to SUCAM criteria described for trophozoites.

4. Lymphocytes

Every patient was submitted to hematological examination, before and after the treatment, for lymphocyte counting. Patients under 6 years of age were excluded for lymphocyte behaviour in this group.

STATISTICAL ANALYSIS

The presence and the amount of trophozoites and gametocytes and the intensity of clinical manifestations were statistically compared through χ^2 test ($\alpha = 0.05$) and the contingency coefficient of Pearson was calculated when there was association. The contrast between proportions was calculated by Godman test

($G = \frac{\hat{\theta}}{s\hat{\theta}}$). The differences between proportions in the multinomial⁵ were also studied.

The comparison between leukocyte and lymphocyte averages in respect to the presence of gametocytes was studied by Student's "t" test. When the comparison involved the same patients, the paired "t" test was used and when the comparison was between different patients the test used was the unpaired "t"¹⁷.

RESULTS

The observation of two patients with severe cerebral malaria, who were treated by Clindamycin by intra venous route, using 20 mg/kg/day, showed that both had gametocytes of *Plasmodium falciparum* in the peripheral blood right on the day they began to improve. Otherwise, patients who showed gametocytes in the peripheral blood before treatment quickly got clinical improvement and disappearance of asexual forms of the parasite from blood stream even when they were treated by oral route, with doses of Clindamycin as small as 5 mg/kg/day.

These early observations made possible the comparison between the employed parameters:

1. Proportions of *Plasmodium falciparum* trophozoites and clinical picture intensity.

Table I shows that there was association between trophozoites amount and intensity of clinical picture.

The contrast between the involved proportions allowed the conclusion that the amount of trophozoites is associated with the clinical picture intensity.

It must be stressed that when there were no longer any trophozoites in the peripheral blood the patient was already cured and on the

T A B L E I

Proportions of *Plasmodium falciparum* trophozoites observed in peripheral blood thick smear when compared with clinical picture intensity of 71 patients

Clinical picture	Trophozoites	0	< +	+	> +	Totals
0		78 (0.60)	32 (0.25)	8 (0.06)	11 (0.09)	129
+		30 (0.26)	43 (0.37)	18 (0.16)	25 (0.22)	116
++		3 (0.03)	19 (0.17)	5 (0.05)	83 (0.75)	110

$$\chi^2 = 175.42^*$$

$$\chi^2 (0.05;6) = 12.59$$

$$C = \sqrt{\frac{\chi^2}{n + \chi^2}} = 0.58$$

Contrasts between proportions: (G crit. = 2.86)

Trophozoites (0): 0.60 > 0.26 > 0.03

Trophozoites (< +): 0.37 > (0.25 = 0.17)

Trophozoites (+): 0.16 = 0.06 = 0.05

Trophozoites (> +): 0.09 < 0.22 < 0.75

Clinical picture (0): 0.60 > 0.25 > (0.09 = 0.06)

Clinical picture (+): 0.37 > 0.16

Clinical picture (++) : 0.75 > 0.17 > (0.05 = 0.03)

contrary, the biggest amount of trophozoites was observed in patients with more severe clinical picture.

2. Proportions of *Plasmodium falciparum* gametocytes and clinical picture intensity.

Table II shows that there was an association between gametocyte amount and intensity of clinical picture.

The contrast between the involved proportions allowed to conclude that the presence of gametocytes was higher in patients without or with mild clinical picture. On the other hand patients with severe clinical involvement infrequently had gametocytes in the peripheral blood.

3. Relation between gametocytes and trophozoites of *Plasmodium falciparum*.

T A B L E II

Proportions of *Plasmodium falciparum* gametocytes observed in peripheral blood thick smear of when compared with clinical picture intensity of 71 patients

Gametocytes	0	< +	+ and > +	Totals
Clinical picture				
0	80 (0.47)	79 (0.47)	10 (0.06)	169
+	120 (0.77)	32 (0.21)	4 (0.02)	156
++	73 (0.82)	14 (0.16)	2 (0.02)	89

$$\chi^2 = 46.58^*$$

$$\chi^2 \text{ crit} = \chi^2 (0.05; 4) = 9.49$$

$$C = \sqrt{\frac{\chi^2}{n + \chi^2}} = 0.32$$

Contrasts between proportions: (G crit. = 2.86)

Gametocytes (0): 0.47 < (0.77 = 0.82)

Gametocytes (< +): 0.47 > (0.21 = 0.16)

Gametocytes (+) and (> +): 0.06 = 0.02 = 0.02

Clinical picture (0): (0.47 = 0.47) > 0.06

Clinical picture (+): 0.77 > 0.21 > 0.02

Clinical picture (++) : 0.82 > 0.16 > 0.02

Table III shows that there was an association between the expected and the observed number of gametocytes and trophozoites.

T A B L E III

Relation between the observed and the expected number of gametocytes and absence of association hypothesis when compared with trophozoites of *Plasmodium falciparum* observed in evolutive peripheral blood thick smear of 71 patients treated with clindamycin

Gametocytes	0	< +	+ and > +	Totals
Trophozoites				
0	96 (117)	66 (51)	16 (8)	176
< +	69 (68)	31 (29)	2 (5)	102
+	23 (22)	9 (9)	1 (2)	33
> +	97 (78)	17 (34)	3 (5)	117
Totals	285	123	22	428

$$\chi^2 = 32.61^*$$

$$\chi^2 (0.05; 6) = 12.59$$

$$C = \sqrt{\frac{\chi^2}{n + \chi^2}} = 0.27$$

Very often in the presence of gametocytes there were no trophozoites. Otherwise many times in the presence of a big amount of trophozoites there was a small quantity of gametocytes.

4. Comparison of lymphocyte average in respect to *Plasmodium falciparum* gametocytes.

Table IV shows that there was not significant difference between leukocyte average in patients without gametocytes before the treatment and with gametocytes after the treatment. However there was a significant difference between the lymphocyte average in these patients. The lymphocyte average was bigger when there were gametocytes in peripheral blood.

Table V shows that there was not significant difference between the leukocyte and lymphocyte average in patients that had gametocytes before and after treatment.

T A B L E IV

Comparison of leukocyte and lymphocyte average in the same patients over 6 years old with *Plasmodium falciparum* malaria in respect to gametocyte absence before, and presence after the treatment with clindamycin

Gametocytes	No. of patients	Average (*)		Statistical analysis	Comments
		Leukocytes/mm ³	Lymphocytes/mm ³		
I	24	4397	1187	Leukocytes (I x II) t calc. = 0.766 < t (0.05;23) = 2.069	4397 = 4081
II	24	4081	1907	Lymphocytes (I x II) t calc. = 2.381 > t (0.05;23) = 2.069	1187 < 1907

(*) This average was obtained from the square average of the transformed data ($y = \sqrt{x}$)

I — Patients without gametocytes before the treatment

II — The same patients with gametocytes after the treatment

T A B L E V

Comparison of leukocyte and lymphocyte average in the same patients over 6 years old with *Plasmodium falciparum* malaria in respect to gametocyte presence before and after treatment with clindamycin

Gametocytes	No. of patients	Average (*)		Statistical analysis	Comments
		Leukocytes/mm ³	Lymphocytes/mm ³		
III	7	3731	1260	Leukocytes (III x IV) t calc. = 2.318 < t (0.05;6) = 2.447	3731 = 2487
IV	7	2487	923	Lymphocytes (III x IV) t calc. = 1.216 < t (0.05;6) = 2.447	1260 = 963

(*) This average was obtained from the square average of the transformed data ($y = \sqrt{x}$)

III — Patients with gametocytes before treatment

IV — The same patients with gametocytes after treatment

Table VI shows that there was not significant difference between lymphocyte average when patients without gametocytes in peripheral blood before the treatment were compared with those with gametocyte before the treatment.

T A B L E VI

Comparison of lymphocyte average in two groups of patients over 6 years old with *Plasmodium falciparum* malaria in respect to gametocyte absence before the treatment with clindamycin in one of the groups and gametocyte presence before the same treatment the other group

Groups	No. of patients	Average (*) Lymphocytes/mm ³	Statistical analysis	Comments
A	24	1329	Lymphocyte (A x B) t calc. = 0.688 < t (0.05;29) = 2.045	1329 = 1067
B	7	1067		

(*) This average was obtained from the square average of the transformed data ($Y = \sqrt{x}$)

A = Patients without gametocytes before the treatment

B = Patients with gametocytes before the treatment

Table VII shows that there was significant difference between lymphocyte average when patients without gametocytes before the treatment and with gametocytes after the treatment were compared with those who had gametocytes before and after the treatment.

T A B L E VII

Comparison of lymphocytes average in two groups of patients over 6 years old with *Plasmodium falciparum* malaria in respect to gametocyte presence after the treatment in both groups

Groups	No. of patients	Average (*) Lymphocyte/mm ³	Statistical analysis	Comments
C	24	1906	Lymphocytes (C x D) t calc. = 3.668 > t (0.05;29) = 2.045	1906 > 924
D	7	924		

(*) This average was obtained from the square average of the transformed data ($y = \sqrt{x}$)

C = Patients without gametocytes before the treatment and with gametocytes after the treatment

D = Patients with gametocytes before and after the treatment

DISCUSSION

The observation of gametocytes in peripheral blood of patients with *Plasmodium falciparum* malaria treated by Clindamycin showed 2 different situations: patients in whom the first appearance of the sexual forms of the parasite was at the beginning of convalescence, while still under treatment and patients who already had gametocytes before the treatment and behaved as benign cases. This observation led the Authors to establish the eventual relations between the presence of gametocytes, the intensity of clinical manifestations and the number of circulating lymphocytes.

The great majority of Authors^{4,7,8,15}, consider the circumstances under which *Plasmodium falciparum* gametocytes are produced and appear in peripheral blood as being unknown.

The study of 71 patients with *Plasmodium falciparum* malaria, in Humaita County, Amazonas State, treated with clindamycin only, which is destituted of gametocytocidal action¹³ allowed to notice the behaviour of the gametocytes in respect to the asexual parasitemia, the period of the illness and the intensity of clinical manifestations. In this way it was possible to demonstrate the association between the amount of trophozoites in peripheral blood which represents the asexual parasitemia and the intensity of clinical manifestations. Therefore, the asexual parasitemia generally was bigger in patients with severe clinical manifestations. An inverse association between gametocytes in peripheral blood and clinical manifestations intensity was also noticed, since when the gametocytes were present the patients had mild or absence of clinical manifestations.

In an earlier study, the Authors¹², observed the behaviour of lymphocytes in peripheral blood in respect to the amount of IgG and IgM in patients with first attack and with illness recrudescence or relapse. They¹² suggested, based on these observations, that the bigger number of lymphocytes and the higher rates of IgM in patients with first attack, unlike the higher number of lymphocytes and the lower rates of IgM in recrudescences and relapses, express the lymphoid hyperplasia phenomenon through antigenic stimulus.

In this study the Authors established the relations between the presence of gametocytes and circulating lymphocyte average. In this way, it was found out that the patients who had "lymphopenia" and absence of gametocytes showed gametocytes and "lymphocytosis" during the treatment or after it. Otherwise patients who already had gametocytes before the treatment showed no difference in lymphocyte number before and after the treatment. These findings may suggest eventual relations between presence of gametocytes in peripheral blood and immunity conditions of patients with *Plasmodium falciparum* malaria.

In 1898 KOCH¹⁰ pointed out that gametocyte production in *Plasmodium falciparum* malaria was a response to the development of immunity by the human host. STEPHENS & CHRISTOPHERS¹⁸ in 1908 as well as THOMSON²⁰ in 1911 proposed that the sexual cycle was initiated when conditions became unfavorable for the asexual trophozoites, and that the gametocytes actually developed as a response to the ensuing immunity.

BANNISTER & SINDEN¹ imputed to some stressful stimulus (e. g., raised antibody le-

vels) the induction of a switch to the sexual pathway of parasite development.

These observations^{1,10,18,20} as well as BRUMPT's² are coincident with those of the present study and allow to suggest:

— There is an association among gametocytes, trophozoites, clinical picture severity and circulating lymphocyte amount in patients with *Plasmodium falciparum* malaria.

— *Plasmodium falciparum* gametocytes probably come to the peripheral blood when the host's conditions become adverse to the asexual parasites' survival.

— When they appear in the peripheral blood during the disease, *Plasmodium falciparum* gametocytes probably are an important index in the evaluation of the prognosis and to indicate the therapeutic schedule.

RESUMO

Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas

XVI — Estudo dos gametócitos e linfócitos em doentes com infecção causada pelo *Plasmodium falciparum*

Em agosto e setembro de 1982 foram observados 71 doentes com diagnóstico de malária causada pelo *Plasmodium falciparum* tratados pela clindamicina no Ambulatório da SUCAM e no Hospital de Humaitá. Em relação ao sexo 59 eram do masculino e 12 do feminino. As idades variaram desde um recém-nascido de um mês até 65 anos. Todos os doentes foram examinados duas vezes ao dia, até a cura clínica, que ocorreu em geral do 3.º ao 7.º dia, após o início do tratamento. Após a alta os doentes foram reexaminados no 7.º, 14.º e 21.º dias depois do fim do tratamento. Os parâmetros utilizados no presente estudo incluíram a intensidade das manifestações clínicas, a contagem de trofozoítas e de gametócitos no sangue periférico em exames parasitológicos evolutivos e o número de linfócitos antes e após o tratamento. A análise dos resultados permitiu sugerir que existe associação entre gametócitos, trofozoítas, intensidade das manifestações clínicas e número de linfócitos circulantes em doentes com malária causada pelo *Plas-*

modium falciparum. Permitiu sugerir ainda que os gametócitos do *Plasmodium falciparum* provavelmente aparecem no sangue periférico quando as condições do hospedeiro se tornam adversas para a sobrevivência dos parasitas assexuados. E, finalmente quando os gametócitos do *Plasmodium falciparum* aparecem no sangue periférico, se constituem em importante índice para avaliação do prognóstico e para indicação do esquema terapêutico.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank the aid of Fundação Projeto Rondon, Directory of Advanced Campus and Humaitá SUCAM.

REFERENCES

1. BANNISTER, L. H. & SINDEN, R. E. — New knowledge of parasite morphology. Brit. Med. Bull. 38: 141-145, 1982.
2. BRUMPT, E. — The human parasites of the genus *Plasmodium*. In *Malariaology*. M. Boyd (ed.), Vol. I. Philadelphia, Saunders, 1949, p.p. 65-121.
3. CARTER, R. & MILLER, L. H. — A method for the study of gametocytogenesis by *Plasmodium falciparum* in culture: Evidence for environmental modulation of gametocytogenesis. Bull. W.H.O. 57 (Suppl. 1): 38-67, 1979.
4. CARTER, R. & GWADZ, R. W. — Infectiousness and gamete immunization in malaria. In: *Malaria*. Edited by JULIUS P. KREIER. Vol. 3. New York, Academic Press, 1980, p.p. 263-297.
5. CURI, P. R. & MORAES, R. V. de — Associação, homogeneidade e contrastes entre proporções em tabelas contendo distribuições multinomiais. Ciência e Cultura 33: 712-722, 1981.
6. GARNHAM, P. C. C. — Observations on *Plasmodium falciparum* with special reference to the production of crescents. Kenya East Afr. Med. J. 8: 2-21, 1931.
7. JEFFERY, G. M. & EYLES, D. E. — The duration in the human host of infections with a panama Strain of *Plasmodium falciparum*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 3: 219-244, 1954.
8. JEFFERY, G. M. & EYLES, D. E. — Infectivity to mosquitoes of *Plasmodium falciparum* as related to gametocyte density and duration of infection. Am. J. Trop. Med. Hyg. 4: 781-789, 1955.
9. JENSEN, J. B. — Observations on gametocytogenesis in *Plasmodium falciparum* from continuous culture. J. Protozool. 26: 129-132, 1979.

MEIRA, D. A.; MARCONDES, J.; BARRAVIERA, B.; PEREIRA, P. C. M.; RUI, P. & CURY, P. R. — Malaria at Humaita County, Amazonas State, Brazil. XVI — Gametocytes and lymphocytes studied in patients with *Plasmodium falciparum*. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 24 (Supl. 6) (6):32-39, 1982.

10. KOCH, R. — Berichte über die Ergebnisse der Forschungen in Deutsch Ost Africa. Arb. Gesundheits amte. (Berlin) 14: 292-308, 1898.
11. MARCHIAFAVA, E. & BIGNAMI, A. — Sulle febbri malariche estivo-autunnali. Rome, E. Loescher & Co., 1892.
12. MEIRA, D. A.; NIERO, L.; BARRAVIERA, B.; MACHADO, P. E. A.; SOGAYAR, R.; CAMPOS, E. P.; MENDES, R. P.; BARBOSA, A. F.; VADILETI, C.; BARRAVIERA, S. R. S.; TERADA, V.; GOLDMAN, S.; SALATA, E. & CORREA, F. M. A. — Estudo da Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. VI — Aspectos hematológicos. Anais do XV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Campinas, São Paulo, 04-08 de fevereiro de 1979.
13. PEREIRA, P. C. M.; MARCONDES, J.; BARRAVIERA, B.; MEIRA, D. A.; MENDES, R. P.; VADILETI, C.; SOGAYAR, R. & RUI, P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XIII — Uso da Clindamicina no tratamento de doentes com infecção causada pelo *Plasmodium falciparum*. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 24 (Supl. 6): 14-21, 1982.
14. SHUTE, P. G. & MARYON, M. — A study of gametocytes in a West African strain of *Plasmodium falciparum*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 44: 421-438, 1951.
15. SMALLEY, M. E. — *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis "in vitro". Nature 264: 271-272, 1976.
16. SMALLEY, M. E. & SINDEM, R. E. — *Plasmodium falciparum* gametocytes: Their longevity and infectivity. Parasitology 74: 1-8, 1977.
17. SNEDCOR, W. G. & COCHRAN, W. G. — Statistical Method. 7.^a ed. Ames, Iowa. The Iowa State University Press, 1980, 505 p.
18. STEPHENS, J. W. W. & CHRISTOPHERS, S. R. — The Practical Study of Malaria. 3 rd. Liverpool, (ed.) Univ. of Liverpool Press, 1908.
19. THOMSON, J. G. & ROBERTSON, A. — The structure and development of *Plasmodium falciparum* gametocytes in the internal organs and the peripheral circulation. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 29: 31-40, 1935.
20. THOMSON, D. — A research into the production and death of crescents in malignant tertian malaria in treated and untreated cases by an enumerative method. Ann. Trop. Med. Parasitol. 6: 57-82, 1911.
21. VANDENBERG, J. P. & GWADZ, R. W. — The transmission by mosquitoes of *Plasmodia* in the laboratory. In: Malaria. Edited by JULIUS P. KREIER. Vol. 2. New York, Academic Press, 1980, págs. 153-234.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

TRATAMENTO DA MALÁRIA (*P. FALCIPARUM*) COM CLINDAMICINA (*) II — ESQUEMA POSOLÓGICO EM CINCO DIAS

Wilson D. ALECRIM (1), Bernardino C. ALBUQUERQUE (1), M. G. C. ALECRIM (2) e H. DOURADO (1)

R E S U M O

São apresentados os resultados do emprego de Clindamicina na dosagem de 20 mg/kg/peso/dia, durante cinco dias. A droga foi administrada por via oral ou venosa, a 26 pacientes infectados com *P. falciparum*, observando-se negatificação da parasitemia a partir do 3.º dia, com o máximo entre o 4.º e 6.º dia, quando 21 (80 7%) pacientes deixaram de apresentar parasitos assexuados no sangue periférico. A cura clínica e parasitológica foi obtida em todos os pacientes.

I N T R O D U Ç Ã O

O *P. falciparum* tem como peculiaridade, a capacidade de desenvolver resistência às drogas antimaláricas, inicialmente à quinina^{5,12} e posteriormente à cloroquina^{11,17}. Recentemente o *P. falciparum* vem apresentando resistência a associação de sulfamídicos — antifólicos^{1,2,4,9,10}, drogas tidas como de eleição no tratamento das cepas cloroquina-resistentes. Na procura de novas drogas eficazes no tratamento da malária, os antibióticos têm demonstrado em nosso meio, ser arma importante na cura radical das infecções, pelo *P. falciparum*. Inicialmente usamos a minociclina^{6,7} um derivado semi-sintético da tetraciclina. Recentemente a clindamicina^{1,3,8,16}, derivado da lincomicina, tem sido empregado no tratamento da malária. No presente trabalho, estamos descrevendo os resultados obtidos com clindamicina em um novo esquema posológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos Clindamicina no tratamento de 26 pacientes com malária por *P. falciparum*, que não haviam usado droga antimalárica nos últimos sete dias que antecederam à inclusão no

programa. Clindamicina foi administrada sob a forma de fosfato na dosagem de 20 mg/kg/peso/dia, por via venosa, divididos em duas tomadas, durante cinco dias, com velocidade de infusão de uma hora, e em forma de Cloridrato, na mesma dosagem e tempo de duração, por via oral em quatro tomadas diariamente. Para o diagnóstico da infecção malárica utilizamos o método da gota espessa¹³ e o resultado indicando a quantidade de parasitos assexuados por mm³ de sangue. O controle da parasitemia foi realizado diariamente por sete dias e a seguir no 14.º, 21.º, 28.º e 35.º dias. Os pacientes foram internados no Instituto de Medicina Tropical de Manaus, por oito dias e posteriormente acompanhados ambulatorialmente fora da área de transmissão da doença. A curva térmica foi realizada pela medida da temperatura axilar a cada seis horas em °C. Clinicamente os pacientes foram divididos em infecções leves, moderadas e graves, tomando por base a intensidade da sintomatologia e complicações. Como exames laboratoriais auxiliares realizamos: hematócrito, eritrograma, leucograma, plaquetimetria, bilirrubinemia, transaminases oxalacética e pirúvica, uréia, creatinina e sumário de urina.

(*) Trabalho realizado com auxílio financeiro do CNPq

(1) Professores de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Ciências de Saúde, Universidade do Amazonas, e Pesquisadores do I.M.T.M.

(2) Pesquisadora do Instituto de Medicina Tropical de Manaus

RESULTADOS

Foram tratados 26 pacientes, sendo 20 (76,9%) do sexo masculino e 6 (23,1%) do sexo feminino, na faixa etária que variou de 5 a 68 anos. Todos os pacientes eram procedentes da Amazônia brasileira e 14 (53,8%) estavam experimentando a infecção malárica pela primeira vez, e em dois deles a infecção foi induzida (transfusão sanguínea). Clinicamente a doença foi considerada leve em 4 (15,3%), moderada em 17 (65,4%) e grave em 5 (19,3%) nestes últimos, quando houve comprometimento cerebral, administramos hidrocortizona na dosagem de 2,0 g ao dia até recuperar o nível de consciência. Entre os pacientes que tratamos com Clindamicina, 5 (19,3%), eram portadores de cepa (s) resistente (s) a associação de sulfamídicos-antifólicos, sendo 3 (60%) ao sulfametaxazol + trimetoprim e 2 (40%) sulfadoxina + pirimetamina, todos a nível de RI. Um paciente — A.L.B. era portador de diabetes mellitus. A parasitemia no início do tratamento variou de 590 a 145.250 trofozoítos por mm³ de sangue com uma média de 17.541 parasitos por paciente. Entre o 1.º e 7.º dia do controle, verificamos as seguintes médias de parasitemia: 1.º dia — 17.436, 2.º dia — 10.335, 3.º dia — 20.507, 4.º dia — 2.535, 5.º dia — 758, 6.º dia — 25, 7.º dia — 13. A negatificação da parasitemia ocorreu a partir do 3.º dia com 1 (3,9%) paciente, 7(26,9%) no 4.º dia, 8 (30,8%) no 5.º dia, 6(23%) no 6.º dia, 2 (7,7%) no 7.º dia e 2 (7,7%) no 8.º dia (Tabe-

la I). Quanto a tolerância à droga, 3(11,5%) pacientes queixaram de dor abdominal. A curva de temperatura mostrou que no 3.º dia de controle 9 (34,6%) pacientes estavam afebris.

DISCUSSÃO

Em 1973 a OMS¹⁴ reconhece que uma efetiva quimioprofilaxia e adequado tratamento para malária é um dos grandes problemas nos países tropicais, e o seu Comitê de Expertes em Malária, no seu 17.º relatório¹⁵, admite ser intolerável, que ao aproximar-se o fim do século XX, ainda tenhamos um elevado número de pessoas que adoecem e morrem de malária. No Brasil, e em especial na região Amazônica, a malária continua sendo uma das mais importantes endemias, apresentando considerável aumento de casos nos últimos cinco anos. Entre as várias causas que podem determinar o aumento da endemicidade, encontramos a não resposta ao tratamento, e recentemente^{1,2,3}, verificamos que o *P. falciparum* na região Amazônica, havia desenvolvido resistência às drogas habitualmente usadas no tratamento de cepas cloroquina-resistentes. Na procura de drogas que possam ter efetividade no tratamento da malária pelo *P. falciparum*, os antibióticos tem sido testados. Dentre os vários antibióticos, as tetraciclina^{6,7} e Clindamicina^{2,3,16} tem sido capazes de curar infecções pelo *P. falciparum*, mesmo quando utilizados isoladamente. A Clindamicina quando utilizada na dosagem de

T A B E L A I

Tratamento da malária por *P. falciparum* com clindamicina oral e venosa, na dose de 20 mg/kg/peso/dia, durante 5 dias

PACIENTES	PARASITEMIA ASSEXUADA em mm ³ / SANGUE												VIA DE ADMINISTRAÇÃO
	0º dia	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia	14º dia	21º dia	28º dia	35º dia	
J.C.P.	1863	4071	2139	5520	2967	1035	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
J.E.M.A.	9418	1755	7127	702	458	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
J.F.L.	5040	6720	1860	4660	480	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
J.B.A.	2624	12710	328	39770	820	2009	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
J.L.A.	2730	5109	468	4875	195	287	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
J.K.B.R.	1241	42778	36646	15987	1022	1168	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
J.G.S.	6100	793	16561	2104	3660	549	61	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
L.C.S.	3658	1121	702	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
M.A.D.L.	5947	7015	2013	4697	30	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
M.M.L.	-	696	312	768	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
O.V.B.F.	66816	115826	121510	149756	49648	10226	232	174	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
P.G.V.	884	780	520	676	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
R.A.M.	10190	830	8500	850	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
A.L.B.	590	2006	3776	6578	1967	590	88	177	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
A.N.M.	697	19065	2378	13366	205	328	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
A.A.G.	1968	8688	7104	26784	1152	624	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
A.S.G.	8192	4915	7232	678	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
E.M.F.	2907	-	7038	-	250	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
E.J.S.	987	8836	376	4982	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
E.F.S.	145250	97700	7300	177250	900	2850	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
E.F.L.	6618	305	1769	91	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
E.L.N.	10508	3692	9301	2698	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
F.S.D.	3850	1350	13100	6650	150	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA
F.U.C.	14092	14094	9180	5724	540	NEG.	NEG.	NEG.	-	-	-	NEG.	VENOSA
G.D.O.	38305	3995	1527	3525	1292	352	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	ORAL
H.F.C.	86140	71036	944	34043	177	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	VENOSA

20 mg/kg/peso/dia, durante sete dias foi capaz de curar todas as infecções o que não foi possível obter com a mesma dose durante três dias². No presente trabalho utilizamos esta dose durante cinco dias, conseguindo a cura de todos os pacientes, inclusive naqueles portadores de cepa(s) resistente(s) aos sulfamidicos-antifolicos. O declínio da parasitemia é relativamente lento, com negatificação a partir do 3.º dia, sendo que a grande maioria 21 (80,7%) ocorreu entre o 4.º e 6.º dia (Tabela I). Em dois pacientes observamos parasitos assexuados até o oitavo dia, um havia utilizado corticóide para tratamento do quadro cerebral e outro era portador de diabetes millitus descompensado (Tabela I). A diminuição da parasitemia não apresentou diferença significativa no que se refere à via de administração, se por oral ou venosa. No 3.º dia de controle notamos um significativo aumento da média de parasitos assexuados, o mesmo que se verificou com uso de minociclina^{6,7}, podendo ser notado aumento tanto em pacientes com baixa, como naqueles de elevada parasitemia. Na realidade, este é um fato obscuro e provavelmente deva ser relacionado com o mecanismo de ação da droga. Quanto aos para-efeitos observados, eles não foram importantes a ponto de ter que interromper o tratamento.

SUMMARY

Treatment of (*P. falciparum*) malaria with clindamycin

II — Posological five days scheme

We are presenting the results of Clindamycin treatment at the dosage of 20 mg/kg/weight/day, during five days. The drug has been administered by oral or intravenous route, to 26 patients presenting *P. falciparum* malaria. We have observed parasitemia clearance from the 3rd day onward, reaching the maximum between the 4th and the 6th day, when 21 (20,7%) patients no longer presented asexual parasites in the peripheral blood. Clinical and parasitological cure was achieved in all patients.

AGRADECIMENTO

Os Autores agradecem ao Laboratório Upjohn que forneceu a droga e criou facilidades para realização do estudo, ao técnico de labora-

tório José Eckner Lessa, auxiliares de pesquisa Sonia Cohen e Expedito Félix da Silva, pelo auxílio na realização dos exames laboratoriais; ao corpo clínico do Instituto de Medicina Tropical de Manaus pela colaboração no acompanhamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALECRIM, M. G. C.; ALECRIM, W. D.; ALBUQUERQUE, B. C.; CHEUAN, Y. F.; GUERRA, A. L. & DOURADO, H. — Resistência do *P. falciparum* a associação de sulfametoxazol + trimetopim (trimexazol) e sulfadoxina + pirimetamina (FANSIDAR). XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Resumos pág. D 16, 1982.
2. ALECRIM, M. G. C. — Estudo da resistência do *Plasmodium falciparum* às drogas anti-maláricas in vivo e in vitro na Amazônia. [Tese de mestrado], 1981.
3. ALECRIM, M. G. C.; DOURADO, H.; ALECRIM, W. D.; ALBUQUERQUE, B. C.; WANSSA, E. & WANSSA, M. C. — Tratamento da malária (*P. falciparum*) com clindamicina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23: 86-91, 1981.
4. BLACK, F.; BYGBJERG, I.; EFFERSON, P.; GOMME, G.; JEPSEN, S. & JENSEN, G. A. — Fansidar resistant *falciparum* malaria acquired in South East Asia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 75: 715-716, 1981.
5. COUTO, M. — Discussion. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1: 292, 1980.
6. DOURADO, H. V. — Terapêutica da malária com minociclina. *Rev. Brasil. Clin. Terap.* 2: 10-12, 1973.
7. FERRARONI, J. J. & DOURADO, H. V. — Uso da minociclina endovenosa no tratamento da malária por *P. falciparum*. *Acta Amaz.* 7: 263-272, 1976.
8. HALL, A. P.; DOBERSTYN, E. B. & NAKAKORN, A. — *P. falciparum* malaria semi-resistant to clindamycin. *Brit. Med. J.* 2: 12-14, 1975.
9. HOLZER, B.; KELLER, H.; FROSSARD, E. & STURCHER, D. — 1st *P. falciparum* Erreger der malaria tropica, jetzt auch gegen Fansidar resistent. *Sch. Med. Woch.* 110: 324-328, 1980.
10. HURWITZ, E. S.; JOHNSON, D. & CAMPBELL, C. C. — Resistance of *Plasmodium falciparum* malaria to sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar) in a refugee camp in Thailand. *Lancet* 1: 1068-1070, 1981.
11. MOORE, D. V. & LANIER, J. E. — Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with abnormal to cloroquine. *Am. J. Trop. Med.* 10: 5-9, 1961.
12. NEIVA, A. — Formação da raça do hematozoário do impaludismo resistente à quinina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2: 131-140, 1910.

ALECRIM, W. D.; ALBUQUERQUE, B. C.; ALECRIM, M. G. C. & DOURADO, H. — Tratamento da malária (*P. falciparum*) com clindamicina. II — Esquema posológico em cinco dias. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24 (Supl. 6) (6):40-43, 1982.

13. O.M.S. — Manual de diagnóstico microscópico de malária. Publ. Cient. n.º 87, 1964.
14. O.M.S. — Série de informes técnicos n.º 529, 1973.
15. O.M.S. — Série de informes técnicos n.º 640, 1979.
16. PEREIRA, P. C. M.; MARCONDES, J.; BARRAVIERA, B.; MEIRA, D. A.; MENDES, R. P.; VADILETI, C.; SOGAYAR, R. & RUI, P. — Malária no Município de Humaitá, Estado do Amazonas. XVIII — Uso da Clindamicina no tratamento de doentes com infecção causada pelo *Plasmodium falciparum*. XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Resumos, D4, 1982.
17. SILVA, J. R.; LOPES, P. F. A.; FERREIRA, L. F.; MORTEO, R. & NAVEIRA, J. B. — Resistência do *P. falciparum* à ação da cloroquina. *Hospital (Rio)* 60: 581-594, 1961.

Recebido para publicação em 10/11/1982

RESISTÊNCIA DO PLASMODIUM FALCIPARUM NA AMAZÔNIA BRASILEIRA À ASSOCIAÇÃO SULFADOXINA MAIS PIRIMETAMINA (*)

Maria das Graças Costa ALECRIM (1), Wilson Duarte ALECRIM (1 e 2), Bernardino Cláudio de ALBUQUERQUE (1 e 2), Heitor V. DOURADO (1 e 2) e Maria do Carmo WANSSA (3)

R E S U M O

A associação de Sulfadoxina mais pirimetamina (FANSIDAR) foi administrada a 19 pacientes que adquiriram a infecção malárica pelo *P. falciparum*, na Amazônia Brasileira. A avaliação da resistência mostrou que 12 (63,1%) dos pacientes eram portadores de cepa (s) resistente (s) sendo 8 (66,6%) a nível de RI, 2 (16,7%) a nível de RII e 2 (16,7%) a nível de RIII.

I N T R O D U Ç Ã O

O *P. falciparum* tem apresentado diminuição de sensibilidade às drogas habitualmente usadas no tratamento da malária. No Brasil as primeiras referências sobre resistência às drogas antimaláricas foram feitas por COUTO³ em 1908 e NEIVA¹³ em 1910, que verificaram estar a quinina perdendo sua eficácia. O primeiro caso de resistência à Cloroquina foi notificado por MOORE & col.¹², no ano de 1961 em pacientes procedentes da Colômbia. No mesmo ano SILVA¹⁶, relatou a resistência à Cloroquina no Brasil. Surgiu, então, a necessidade de se introduzir novas drogas no tratamento da malária por *P. falciparum*, passando a ser usado nas áreas Cloroquina-resistentes a sulfadoxina associada a pirimetamina^{4,5,6,8,9,10,14,15,18}. Estas drogas produzem resultados efetivos no tratamento da malária, são de fácil posologia, podendo ser usadas em dose única ou durante dois dias. Entretanto, no Brasil, ALMEIDA NETO² e SILVA¹⁷, chamaram a atenção para a diminuição de sensibilidade do *P. falciparum* a esta associação em Goiás e Maranhão respectivamente. Posteriormente ALECRIM & col.¹, identificaram resistência a nível de RIII no Amazonas enquanto HURWITZ⁷, observava o mesmo fenômeno na Tailândia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo os pacientes que não haviam usado medicação antimalárica nos últimos sete dias. Através de interrogatório procurou-se detectar o local onde foi adquirida a infecção malárica. Procedeu-se o exame clínico do abdome para verificar presença de hépato-esplenomegalia. A confirmação do diagnóstico foi feita pela pesquisa de *Plasmodium* em gota espessa e o resultado da parasitemia expressado em trofozoítos por milímetro cúbico de sangue, realizada diariamente durante sete dias e a seguir no 14.^o, 21.^o, 28.^o e 35.^o dias. Como exames complementares realizamos hemograma completo, dosagem de transaminases oxalacética e pirúvica, bilirrubinas, uréia e creatinina. A avaliação da resistência foi verificada segundo normas da OMS, classificando-a em RI, RII e RIII.

Com os pacientes internados no hospital, o tratamento foi realizado com sulfadoxina 1,0 g mais 50 mg de pirimetamina no primeiro dia e sulfadoxina 0,5 g mais 25 mg de pirimetamina no segundo dia, sob supervisão dos pesquisadores. A parasitemia foi verificada diariamente por 7 dias com o paciente internado, e a seguir em regime ambulatorial.

(*) Trabalho realizado com auxílio financeiro do CNPq

(1) Pesquisadores do Instituto de Medicina Tropical de Manaus

(2) Professores da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Amazonas

(3) Estagiário do Instituto de Medicina Tropical de Manaus

RESULTADOS

Foram estudados 19 pacientes procedentes da Amazônia Legal, sendo que 14 (73,6%) pertenciam ao sexo masculino e 5 (26,4%) ao sexo feminino, a cor predominante foi a parda com 10 (52,6%) indivíduos, seguida de branco com 7 (36,8%), e a preta com 2 (10,6%).

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos doentes foram febre em 16 (84,2%), hepatomegalia em 17 (89,4%); esplenomegalia em 15 (78,9%); anemia em 3 (15,7%); icterícia em 4 (21,0%). Dos exames laboratoriais 5 (26,3%) apresentaram transaminases elevadas, 3 (15,7%) tiveram elevação da uréia e creatinina.

Clinicamente um doente apresentou malária grave com quadro cerebral, 7 (36,8%) apresentaram infecção leve e em 11 (57,8%) a in-

fecção foi considerada moderada. A parasitemia no dia zero variou de 918 a 69.620 trofozoítos por mm³ de sangue (Tabela I).

A evolução da parasitemia nos mostrou que 12 (63,1%) doentes apresentaram cepas resistentes, a nível de RI, RII e RIII e 7 (36,9%) foram cepas sensíveis (Tabela I).

A procedência dos doentes com cepas resistentes foi a seguinte: RI — Pará (rio Tapajós), Amazonas (Maués), Rondônia (Ariquemes) e Mato Grosso. RII — Amazonas (Maués, Humaitá). RIII — Estrada Manaus — Porto Velho (Fig. 1).

DISCUSSÃO

Apesar dos esforços desenvolvidos para erradicar a malária, ela continua ocorrendo en-

T A B E L A I

Parasitemia e grau de sensibilidade ao tratamento com sulfadoxina mais pirimetamina

PACIENTES	PARASITEMIA EM mm ³ / SANGUE														RESPOSTA AO
	Nº	0º dia	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia	14º dia	21º dia	28º dia	35º dia	TRATAMENTO	
G.S.B.	1	6.086	7.004	680	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	5.562			RI**	
I.S.C.A.	2	3.400	2.600	960	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.				RI*	
J.M.A.O.	3	5.125	291	205	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	RI	
A.A.M.	4	69.620	44.250	1.770	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	7.480		RI	
M.C.S.	5	14.625	225	180	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	1.225			RI	
A.B.	6	16.688	280	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	3.260	RI	
F.L.A.	7	2.670	1.050	1.200	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	9.130			RI	
O.C.L.B.	8	9.688	neg.	neg.	neg.	neg.	4.298	neg.	neg.	neg.	770			RI	
S.R.	9	918	1.071	****	1.887	1.683	204	2.754	1.530		F+V.			RI *****	
J.C.L.R.	10	10.712	1.300	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	RIII	
I.N.G.	11	1.050	63	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	****	****	****	neg.	S	
M.F.B.S.	12	1.610	****	****	1.610	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	V+F			S	
A.C.C.	13	23.360	730	365	18.250	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	RI	
F.S.P.R.	14	11.024	7.632	318	****	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	S	
R.E.M.S.	15	5.831	6.713	98	neg.	1.127	539	2.891	1.029	neg.	neg.	neg.	neg.	S ***	
R.E.F.	16	3.219	5.827	2.053	2.719	1.332	4.828	2.220	9.490					RII	
E.J.S.	17	11.682	14.492	170	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	RIII	
R.O.R.	18	14.899	645	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	S	
P.D.	19	1.872	288	816	240	528	144	960	144					RII	

** S = Sensível
 *** RI = Resistência a nível de RI
 **** RII = Resistência a nível de RII
 ***** RIII = Resistência a nível de RIII
 **** = Exame não realizado

demicamente na Amazônia. Em 1980 tivemos 161.157 casos registrados nesta região¹¹. Nos últimos cinco anos a incidência está aumentando gradativamente apesar dos esforços empregados pela SUCAM, para o controle da epidemia.

É sabido que as pessoas que vivem nas áreas endêmicas de malária, principalmente os adultos, apresentam quadro clínico relativamente benigno. Dos nossos doentes, somente um apresentou malária grave. O quadro laboratorial

nos demais foi o esperado em pacientes portadores de malária pelo *P. falciparum*.

Um dos problemas que dificulta o controle da malária é o aparecimento de cepas resistentes às drogas usadas. ALMEIDA² chamou a atenção para a diminuição de sensibilidade de cepas do *P. falciparum* à associação Sulfamídicos + antifólicos. Em nosso trabalho verificamos que a resistência foi de 63,1% a nível de RI, RII e RIII. Este fato é de extrema impor-

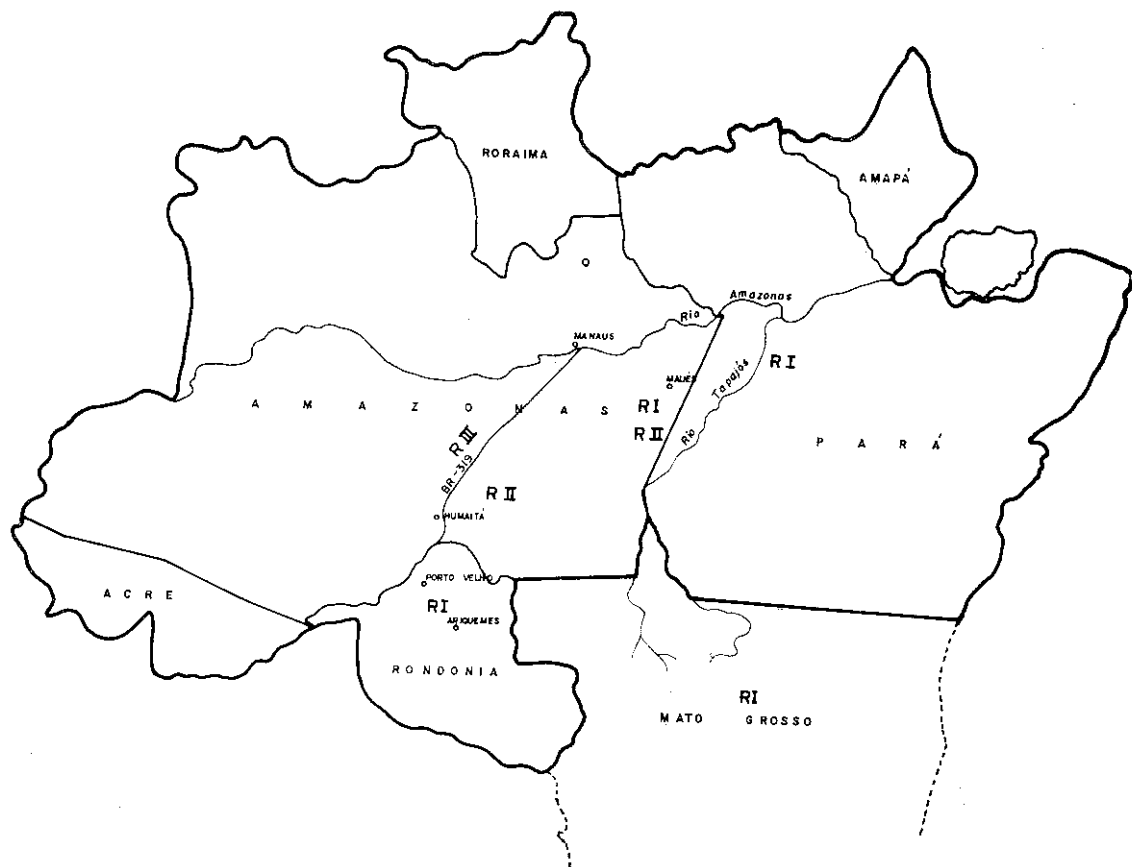


Fig. 1 — Procedência das cepas resistentes à associação sulfadoxina + pirimetamina

tância, uma vez que a associação de Sulfadoxina + pirimetamina é tida como tratamento de eleição na infecção pelo *P. falciparum* resistente à Cloroquina, e no momento, o número de casos registrados está aumentando. Se bem que ainda se discuta os fatores que levam o *P. falciparum* a se tornar resistente às drogas, acreditamos que a maneira abusiva com que vem sendo usada a associação Sulfadoxina + pirimetamina na Amazônia, em virtude da ineficácia da cloroquina, contribua decisivamente para este fenômeno. Os casos de resistência aqui descritos foram tratados com clindamicina.

SUMMARY

Resistance of *Plasmodium falciparum* to the association of Sulphadoxine plus Pyrimethamine in Amazonas, Brazil.

The association of Sulphadoxine plus pyrimethamine (FANSIDAR) has been administered to 19 patients with malarial infection by *P. falciparum* in the Brazilian Amazon. Resistance evaluation has shown that 12 (63.1%) of these patients presented resistant strains. From these 12 patients, 8 (66.6%) were resistant at RI level, 2 (16.7%) at RII level and 2 (16.7%) at RIII level.

AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem ao Professor P. D. Marsden pela revisão do texto e ao técnico José Eckner Lessa pela participação na realização dos exames laboratoriais.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALECRIM, W. D.; ALECRIM, M. G. C.; DOURADO, H. V.; PASSOS, L. F. & WANSSA, E. — Resistência

ALECRIM, M. das G. C.; ALECRIM, W. D.; ALBUQUERQUE, B. C. de; DOURADO, H. V. & WANSSA, M. do C. — Resistência do *Plasmodium falciparum* na Amazônia Brasileira à associação sulfadoxina mais pirimetamina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24 (Supl. 6) (6):44-47, 1982.

- do *P. falciparum* à associação sulfadoxina mais pirimetamina no Amazonas, a nível de RIII. XVII Cong. Soc. Brasil. Med. Trop., Caldas Novas — GO, 1981.
2. ALMEIDA NETTO, J. C.; OLIVEIRA, G. S. C. & SAMPAIO, J. A. A. — Resistência do *P. falciparum* à associação sulfamídicos — antifolínicos na região Centro Oeste do Brasil. Dados referentes ao estudo de 104 pacientes. *Rev. Pat. Trop. Goiás* 3: 385-393, 1972.
 3. COUTO, M. — Discussion. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1: 292, 1908.
 4. EBISAWA, I. & FUKUYAMA, T. — Chloroquine resistance of *Plasmodium falciparum* in West Irian and East Kalimantan. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 69: 275-282, 1975.
 5. EKE, R. A. — Possible chloroquine-resistant *P. falciparum* in Nigeria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 28: 1074-1075, 1979.
 6. FOGH, S.; TEPSEN, S. & EFFERSON, P. — Chloroquine resistant *P. falciparum* malaria in Kenya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 73: 228-229, 1979.
 7. HURWITZ, E. S.; JOHNSON, D. & CAMPBELL, C. C. — Resistance of *Plasmodium falciparum* malaria to sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar) in refugee camps in Thailand. *Lancet* 1: 1068-1070, 1981.
 8. JAROONVESAMA, N.; HARINASUTA, F. & MUANG-MANEE, L. L. — Reemergence on poor response on resistance to quinine of *falciparum* malaria in Thailand. *J. Trop. Med. Publ. Hlth.* 5: 504-509, 1974.
 9. JOHNSON, C. M.; YOUNG, M. D. & MOLINA, J. J. — Response of drug-resistant *P. falciparum* to Combined Therapy in Panamá. *J. Trop. Med. Hyg.* 75: 133-135, 1972.
 10. LOPES, P. F. A. — Contribuição ao Estudo da Resistência do *P. falciparum* aos Quimioterápicos de Síntese. [Tese]. Rio de Janeiro, 1970, 102 p.
 11. MARQUES, A. C. — O Combate da Malária no Brasil. Relatórios: SUCAM, Ministério da Saúde, 1980.
 12. MOORE, D. V. & LANIER, J. E. — Observations on two *P. falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am. J. Trop. Med.* 10: 5-9, 1961.
 13. NEIVA, A. — Formação da Raça do Hematozoário do Impaludismo Resistente a Quinina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2: 131-140, 1910.
 14. O.M.S. — Quimioterapia del paludismo y resistencia a los medicamentos antipalúdicos. *Ser. Inf. Téc.* n.º 529, Ginebra, 1973.
 15. RYAN, B. P. — Sulfadoxine and pyrimethamine in the treatment of *falciparum* malaria in Vietnam. *Med. J. Aust.* 25: 101-103, 1975.
 16. SILVA, J. R.; LOPES, P. F. A.; FERREIRA, L. F.; MORTEO, R. & MAVEIRA, J. B. — Resistência do *P. falciparum* à ação da Cloroquina. *Hospital (Rio)* 60: 581-594, 1961.
 17. SILVA, R. — Nota Prévia. Sobre a Tendência da Resistência do *P. falciparum* no Estado do Maranhão. XVI Cong. Soc. Brasil. Med. Trop. Resumos: pág. 197, 1978.
 18. VASQUEZ-BALDA, F. — Quimioterapia en áreas con transmission malarica persistente y resistencia del *P. falciparum* a cloroquine en Panamá. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 78: 531-541, 1975.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

RESISTÊNCIA "IN VIVO" DO PLASMODIUM FALCIPARUM À ASSOCIAÇÃO Sulfametoxazol Mais Trimetoprim Na Amazônia Brasileira (*)

Maria das Graças Costa ALECRIM (1), Wilson Duarte ALECRIM (1 e 2), Bernardino Cláudio de ALBUQUERQUE (1 e 2), Heitor V. DOURADO (1 e 2) e Maria do Carmo WANSSA (3)

RESUMO

São descritos pacientes com infecção pelo *P. falciparum* que receberam como terapêutica, a associação de sulfametoxazol + trimetoprim. De 45 tratados, 30 apresentaram resistência a nível de RI e RII. Todos os pacientes eram procedentes da Amazônia Brasileira.

INTRODUÇÃO

O tratamento da infecção malárica pelo *P. falciparum* continua apresentando sérios problemas em consequência do surgimento de cepa (s) resistente (s) às drogas usadas^{7,12,14,20}. No Brasil, as primeiras referências sobre resistência do *P. falciparum* foram de COUTO⁴ em 1908 e NEIVA¹¹ em 1910 quando observaram fracasso no tratamento com quinina. Em 1961, são descritos os primeiros casos de resistência à cloroquina^{10,17}. Para o tratamento da (s) cepa (s) cloroquina-resistente (s) passou-se a usar a associação de sulfamídicos antifólicos^{6,16,19}. Em 1972, ALMEIDA NETO & col.³ mostraram que o *P. falciparum* estava apresentando diminuição de sensibilidade à esta associação. SILVA¹⁸, refere no Maranhão a mesma dificuldade. ALECRIM & col.², e ALECRIM¹ descreveram a resistência do *P. falciparum* à associação sulfadoxina + pirimetamina na Amazônia Brasileira a nível de RI, RII, e RIII. HURWITZ & col.⁵ também relataram resistência a este nível na Tailândia.

MATERIAL E MÉTODOS

Um grupo de pacientes portadores de malária pelo *P. falciparum* foi estudado para verificar a resposta ao tratamento com a associa-

ção sulfametoxazol + trimetoprim. O diagnóstico foi confirmado através da pesquisa de *Plasmodium* em gota espessa, e o resultado da parasitemia expresso em trofozoítos por milímetro cúbico de sangue. Os pacientes foram internados por sete dias com realização da pesquisa de *Plasmodium* diariamente, e a seguir acompanhados em regime ambulatorial por 35 dias, com exames no 14.º, 21.º, 28.º e 35.º dias, neste período permanecendo fora da área de transmissão. Quando da internação foi procedido exame clínico e inquérito para detectar o local onde o paciente adquiriu a infecção malárica. Como tratamento administramos aos pacientes a associação sulfametoxazol + trimetoprim na dosagem de 26 mg/kg/peso e 6 mg/kg/peso ao dia, divididos em duas tomadas, durante sete dias. Quando o paciente apresentava problemas digestivos como náuseas vômitos ou diarreia a administração da droga foi feita por via venosa.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 45 pacientes, todos procedentes da Amazônia Brasileira. Clinicamente 7 (15,5%) apresentaram malária com quadro cerebral, renal ou pulmonar, nos restantes a infecção foi considerada moderada ou leve. Dos 45 pacientes, em 15 (33,3%) houve negatificação da parasitemia antes do sétimo dia e

(*) Trabalho realizado com auxílio financeiro do CNPq

(1) Pesquisadores do Instituto de Medicina Tropical de Manaus, Brasil

(2) Professores da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Amazonas

(3) Estagiária do Instituto de Medicina Tropical de Manaus

ALECRIM, M. das G. C.; ALECRIM, W. D.; ALBUQUERQUE, B. C. de; DOURADO, H. V. & WANSSA, M. do C. — Resistência "in vivo" do *Plasmodium falciparum* à associação sulfametoxazol + trimetoprim na Amazônia Brasileira. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 24 (Supl. 6) (6):48-51, 1982.

assim permaneceram durante o controle. Em 16 (53,3%) a parasitemia negativou antes do sétimo dia e voltou a ser positiva durante o con-

trole (Tabela I). Nos 14 (46,7%) restantes verificou-se declínio da parasitemia, sem haver negatificação (Tabela II).

T A B E L A I

Demonstração da parasitemia assexuada com resistência a nível de RI

PACIENTES	PARASITEMIA ASSEXUADA EM MILÍMETRO CÚBITO DE SANGUE											
	0º dia	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia	14º dia	21º dia	28º dia	35º dia
J.V.C.	10.080	3.937	315	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	2.467
R.F.N.	29.845	141	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	
R.S.B.	12.520	5.840	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	F+V	
R.B.C.	18.417	23.282	4.517	278	347	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	F+V	F+V	
A.P.S.	F+V	F+V	F+V	V	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	F+V	F+V	
N.M.	4.717	35.086	26.182	454	636	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	F+V	F+V	
W.E.S.A.	F+V	F+V	F+V	Y	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1.905
M.S.F.	5.800	20.000	600	200	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	F+V	F+V	
J.C.B.	14.220	1.152	675	90	135	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	
J.P.O.	48.180	13.440	1.500	120	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	31.770	
A.R.B.	30.024	53.712	576	864	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	F+V	Neg.	5.832	
P.F.A.	36.146	32.118	530	477	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	2.809	
J.C.P.	2.851	2.047	136	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	1.863	Neg.	
H.B.	425	680	1.275	680	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	935
M.L.	4.350	6.017	1.087	145	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	
T.M.	3.936	78.966	902	6.806	325	1.312	Neg.	Neg.	Neg.	2.360	26.535	

F + V(Infecção Mista - *P. falciparum* + *P. vivax*)

T A B E L A II

Demonstração da parasitemia assexuada com resistência a nível de RII

PACIENTES	PARASITEMIA ASSEXUADA EM MILÍMETRO CÚBITO DE SANGUE							
	0º dia	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
A.R.F.L.	10.166	1.700	2.108	2.992	3.060	952	1.224	476
A.S.S.	49.852	7.920	2.068	3.344	2.860	13.200	2.860	1.672
W.C.S.	71.820	81.900	5.481	57.393	6.471	12.726	4.914	8.132
D.F.O.	27.960	6.680	2.320	1.880	1.800	240	320	160
J.L.C.	19.229	5.289	26.896	3.690	3.640	2.501	1.476	984
R.A.S.	8.338	3.652	4.818	638	550	264	88	44
E.S.S.	9.576	26.250	966	4.284	462	672	168	378
J.L.M.S.	8.775	5.085	11.205	2.835	3.105	2.970	5.625	5.355
R.R.A.	876	2.263	876	1.095	1.241	1.533	1.241	584
J.L.S.	5.487	1.888	649	1.770	413	118	118	177
U.P.C.	36.905	40.626	74.420	27.267	11.529	21.167	2.074	2.074
M.S.P.P.	7.579	2.544	1.325	848	265	1.060	106	530
F.F.C.	9.350	14.850	4.200	550	600	Neg.	100	100
G.P.	2.871	12.397	1.653	1.261	1.783	2.088	87	1.522

A procedência dos pacientes com cepa(s) resistente(s) foi a seguinte: Estrada Manaus — Caracará; Estrada Manaus — Porto Velho; Mu-

nicipio de Roraima; Rio Madeira — AM; Estado de Rondônia (Fig. 1).

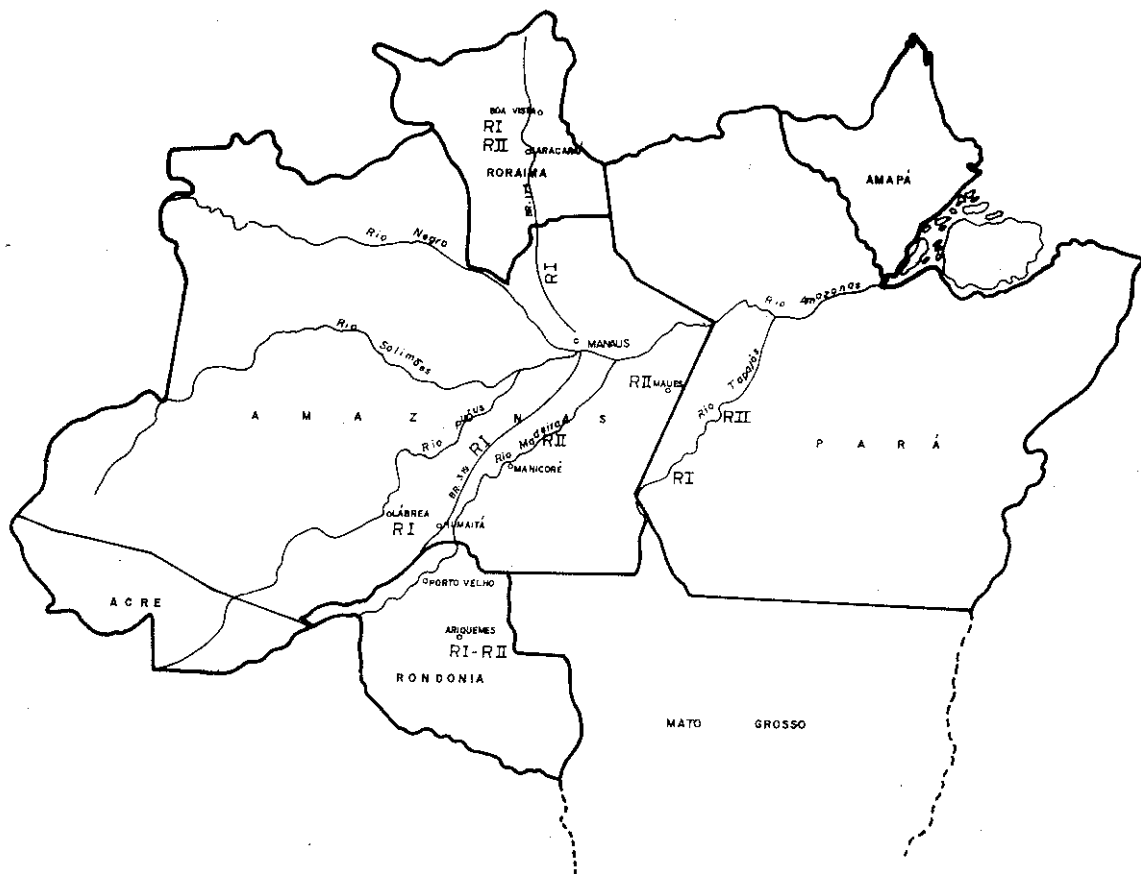


Fig. 1 — Procedência das cepas resistentes à associação sulfametoxazol + trimetoprim

DISCUSSÃO

A malária continua sendo a principal patologia tropical que acomete o trabalhador rural da região amazônica. No Brasil, as áreas malariígenas tem diminuído sensivelmente¹⁵, entretanto, o número de casos diagnosticados vem se elevando desde 1974 quando foram diagnosticados 66.698, para em 1980 registrarmos 169.871 casos, dos quais 161.871 ocorreram na Amazônia⁹. A região amazônica tem sido palco de grandes correntes migratórias nos últimos anos, certamente o fluxo migratório deve estar contribuindo para aumentar o nível de endemidade⁸.

É sabido que a resistência do *Plasmodium* às drogas curativas também contribui para manutenção ou elevação da endemia¹³. No presente trabalho, verificamos que a associação sulfametoxazol + trimetoprim conseguiu curar apenas 33,3% dos pacientes, com resistência do *P. falciparum* a nível de RI e RII (Tabelas I e II), observando-se vasta distribuição de cepa(s) resistente(s) pela região amazônica brasileira (Fig. 1). Nos últimos anos a associação de sulfamídicos-antifólicos vem sendo usada abusivamente na região amazônica, o que provavelmente pode estar contribuindo para o aparecimento de cepa(s) resistente(s). Como tratamento para os pacientes com cepa(s) resistente(s)

empregamos clindamicina na dosagem de 20 mg/kg/peso/dia, durante cinco ou sete dias.

SUMMARY

Resistance "in vivo" of *Plasmodium falciparum* to the association of Sulfamethoxazole plus trimethoprim in Amazonas, Brazil

We have described 45 patients presenting infection by *P. falciparum*. These patients were treated with an association of sulfamethoxazole plus trimethoprim. Of these 45 patients, 30 presented resistant strains at levels RI and RII. All the patients originated from the Brazilian Amazon Region.

AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem ao Professor P. D. Marsden pela revisão do texto, e ao técnico José Eckner Lessa pela participação na realização dos exames laboratoriais.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALECRIM, M. G. C. — Estudo da Resistência do *Plasmodium falciparum* às drogas anti-maláricas "in vivo" e "in vitro" na Amazônia. [Tese de Mestrado]. Universidade de Brasília, 1981, 116 págs.
2. ALECRIM, W. D.; ALECRIM, M. G. C.; DOURADO, H. V.; PASSOS, L. F. & WANSSA, E. — Resistência do *P. falciparum* à associação sulfadoxina mais pirimetamina no Amazonas, a nível de RIII. XVII Cong. Soc. Brasil. Med. Trop., Caldas Novas, GO, 1981.
3. ALMEIDA NETTO, J. C.; OLIVEIRA, G. S. C. & SAMPAIO, J. A. A. — Resistência do *P. falciparum* à associação sulfamídicos na região Centro Oeste do Brasil. Dados referentes ao estudo de 104 pacientes. *Rev. Pat. Trop. Goiás* 3: 385-393, 1972.
4. COUTO, M. — Discussion. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1: 292, 1908.
5. HURWITZ, E. S.; JOHNSON, D. & CAMPBELL, C. C. — Resistance of *Plasmodium falciparum* malaria to sulfadoxine-pyrimethamine (Fransidar) in refugee Camps in Thailand. *Lancet* 1: 1068-1070, 1981.
6. JOHNSON, C. M.; YOUNG, M. D. & MOLINA, J. J. — Response of drug-resistant *P. falciparum* in to combined therapy in Panamá. *J. Trop. Med. Hyg.* 75: 133-135, 1972.
7. KOUZMETSOV, R. L.; ROONEY, W.; WERNSDORFER, W.; EL GADDAL, A. A.; PAYNE, D. & ABDALLA, R. E. — Assessment of sensitivity of *P. falciparum* to antimalarial drugs at Sennar, Sudan: Use of the "in vitro" microtechnique and the "in vivo" method. *Wld. Hlth. Org. WHO/mal.* 79.910.
8. MARQUES, A. C. — Migrações internas e as Grandes Endemias. *Rev. Brasil. Malariol. Doenças Trop.* 31: 137-150, 1979.
9. MARQUES, A. C. — O Combate da Malária no Brasil. Relatórios — SUCAM — Ministério da Saúde, 1980.
10. MOORE, D. V. & LANIER, J. E. — Observations on two *P. falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *Am. J. Trop. Med.* 10: 5-9, 1961.
11. NEIVA, A. — Formação da raça do hematozoário do impaludismo resistente a quinina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2: 131-140, 1910.
12. OMER, A. H. S. — Response of *P. falciparum* in Sudan to oral chloroquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27: 853-857, 1978.
13. OMS — Quimioterapia del paludismo y resistencia a los medicamentos anti-palúdicos. Ser. Inf. Tec. N.º 529, Ginebra, 1973.
14. POWELL, R. D.; BREWER, G. J.; DEGOWIN, R. L. & ALVING, A. S. — Studies on a strain of chloroquine-resistance *P. falciparum* from Vietnam. *Bull. WHO* 31: 379-392, 1964.
15. PALACIOS, S. — Analises de la situación actual de la malaria en la region. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 85: 379-391, 1978.
16. RYAN, P. — Sulfadoxine and pyrimethamine in the treatment of *falciparum* malaria in Vietnam. *Med. J. Aust.* 25: 101-103, 1975.
17. SILVA, J. R.; LOPES, P. F. A.; FERREIRA, L. F.; MORTEO, R. & NAVEIRA, J. B. — Resistência do *P. falciparum* à ação da cloroquina Hospital (Rio) 60: 581-594, 1961.
18. SILVA, R. — Nota Prévia. Sobre a tendência da resistência do *P. falciparum* no Estado do Maranhão. XIV Cong. Soc. Brasil. Med. Trop. Resumos — pág. 197, 1978.
19. VASQUESZ BALDA, F. — Quimioterapia en áreas con transmisión malarica persistente y resistencia del *P. falciparum* a la chloroquine en Panamá. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 78: 531-541, 1975.
20. YOUNG, M. D.; CONTACOS, P. G.; STITCHER, J. E. & MILIAR, J. W. — Drug resistance in *P. falciparum* from Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 12: 305-314, 1963.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

RESISTÊNCIA "IN VIVO" DO PLASMODIUM FALCIPARUM À ASSOCIAÇÃO SULFADOXINA MAIS PIRIMETAMINA, A NÍVEL DE RIHI, NO AMAZONAS, BRASIL (*)

Wilson D. ALECRIM (1,2), Heltor DOURADO (1,2), Maria das Graças ALECRIM (2), Luiz Fernando PASSOS (1,2), Eduardo WANSSA (3) e Bernardino ALBUQUERQUE (1,2)

RESUMO

Os Autores descrevem um caso de infecção pelo *P. falciparum*, que apresentou resistência "in vivo" a nível de RIHI, para o tratamento com a associação sulfadoxina + pirimetamina.

INTRODUÇÃO

A propriedade que o *P. falciparum* apresenta, de modificar a sua sensibilidade às drogas antimaláricas, é motivo de preocupação para os médicos que trabalham nas áreas endêmicas de malária. COUTO em 1908², referiu que o *P. falciparum* tinha se tornado resistente à quinina, usando como alternativa o azul de metileno. Em 1961^{3,6}, foi notificado que cepas da Colômbia e Brasil, haviam adquirido resistência à cloroquina. Ultimamente, existem evidências de que o *P. falciparum* está diminuindo sua sensibilidade à associação de sulfamídicos com drogas inibidoras da dihidro-folato-redutase^{1,6}. Aqui nós descrevemos um caso de resistência a nível de RIHI, à associação sulfadoxina + pirimetamina.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente E. M. G., masculino, com 11 anos, procedente do rio Cuatá, afluente do rio Canumã, Município de Nova Olinda do Norte, Amazonas, procurou o Instituto de Medicina Tropical de Manaus em fevereiro de 1980, informando que há 30 dias estava apresentando febre diariamente. O exame clínico mostrava mucosas hipocoradas ++/4+, fígado palpável, o lobo direito a 3 centímetros do rebordo cos-

tal direito e o lobo esquerdo a 6 centímetros do apêndice xifóide, flácido, liso e indolor. O baço estava palpável a 12 centímetros do rebordo costal esquerdo, levemente endurecido. A pesquisa de *Plasmodium* foi realizada pelo método da gota espessa⁴.

O tratamento foi realizado com sulfadoxina 1 g + 50 mg de pirimetamina no primeiro dia e sulfadoxina 0,5 g + 25 mg de pirimetamina no segundo dia. A parasitemia foi verificada diariamente por sete dias, a temperatura axilar de seis em seis horas. No sétimo dia de controle, a parasitemia era o dobro da inicial (Tabela I), e a febre se manteve com picos diários. A seguir, o paciente foi tratado com clindamicina 20 mg/kg/peso dia, divididos em duas aplicações por via venosa, durante sete dias, havendo negatização da parasitemia assexuada no quarto dia de tratamento. A seguir, manteve-se negativo durante o controle de 4 semanas.

TABELA I
Demonstração da parasitemia

Parasitemia assexuada							
Dias							
0	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	6.º	7.º
+F	++F	+++F	+++F	+++F	+++F	+++F	+++F

(*) Este trabalho faz parte do Programa Integrado de Doenças Endêmicas do Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Projeto N.º 2222.8.170/80

(1) Professores da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade do Amazonas

(2) Médicos do Instituto de Medicina Tropical de Manaus, Brasil

(3) Estagiários do Instituto de Medicina Tropical de Manaus, Brasil

DISCUSSÃO

O desenvolvimento da resistência pelo *P. falciparum* à associação sulfadoxina + pirimetamina, tratamento tido como de eleição nas áreas de resistência à cloroquina, é mais um sério obstáculo aos médicos que trabalham na Amazônia Brasileira. Esta região contribui com cerca de 85% dos casos de malária registrados no país. A resistência aqui descrita deverá ser mais um entrave ao controle e à erradicação da malária; também nos leva a admitir uma necessidade cada vez maior na pesquisa de novas drogas antimaláricas, para o tratamento de infecções pelo *P. falciparum*.

SUMMARY

In vivo resistance of *Plasmodium falciparum* to the association of Sulphadoxine plus Pyrimethamine at RIII level, in Amazonas, Brazil

The Authors describe an infection by *P. falciparum* that showed resistance in vivo at RIII level to the Sulphadoxine + Pyrimethamine association.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA NETTO, J. C.; OLIVEIRA, G. S. C. & SAMPAIO, J. A. A. — Resistência do *Plasmodium falciparum* à associação sulfamídicos e antifolínicos na região Centro Oeste do Brasil. Dados referentes ao estudo de 104 pacientes. *Rev. Pat. Trop. Go.* 1: 385, 1972.
2. COUTO, M. — Discussion. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1: 292, 1908.
3. MOORE, D. V. & LAMIER, J. E. — Observations on two *P. falciparum* infections with abnormal response to chloroquine. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 10: 5-9, 1961.
4. O. M. S. — Manual de Diagnóstico Microscópico da Malária. 2.^a ed. Publ. Cient. Washington D.C., No. 87, 33-35, 1964.
5. SILVA, J. R.; LOPES, P. F.; FERREIRA, L. F.; MORETEO, R. & NAVEIRA, J. B. — Resistência do *P. falciparum* à ação da cloroquina. *Hospital (Rio)* 60: 581, 1961.
6. SILVA, R. — Nota Prévia. Sobre a tendência da resistência do *P. falciparum* no Estado do Maranhão. XIV Cong. Soc. Brasil. Med. Trop. Resumos, Pág. 197, 1978.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

ESPLENOMEGALIA TROPICAL NO RIO ITUXÍ, AMAZONAS, BRASIL (*)

Wilson D. ALECRIM (1,2), Maria das Graças ALECRIM (2), Bernardino C. ALBUQUERQUE (1,2),
Mills MCNEILL (3), Heitor DOURADO (1,2), Aluisio PRATA (4) e Philip D. MARSDEN (4)

R E S U M O

São descritos 10 pacientes portadores de grande e persistente esplenomegalia, procedentes de área onde a malária é hiperendêmica. Deles, quatro apresentavam síndrome da esplenomegalia tropical, cinco cirrose hepática pós-necrótica, e em um, a associação de ambas. Dos casos de esplenomegalia tropical três eram irmãos e, havia infiltrado linfocitário sinusoidal hepático com reação de imunofluorescência positiva para IgM em todos. Nos de cirrose o fígado era duro e nodular em três, o coagulograma anormal em todos e o Ag Hbs encontrado em três.

I N T R O D U Ç Ã O

Em áreas endêmicas de malária, há um quadro clínico caracterizado por esplenomegalia e anemia, acompanhado de elevados títulos de anticorpos da classe IgM contra *Plasmodium*, designado de síndrome da esplenomegalia tropical¹⁰. Atualmente ela é tida como sendo uma resposta imune anormal do homem à infecção malárica²⁹. O síndrome tem maior prevalência nos países tropicais, que ainda possuem áreas endêmicas de malária, já tendo sido diagnosticado em Aden²¹, Uganda^{24,26,28,38}, Nova Guiné^{12,13,14,29,37}, Nigéria^{17,18,20,31,36}, Ceilão³², Quênia⁴, e provavelmente no Vietnã^{7,8}. No Brasil tem sido descrita no Amazonas^{2,33}, em Goiás³, e Mato Grosso^{5,6}.

A coincidência familiar tem sido evidenciada na ocorrência de casos em Uganda³⁹, Nigéria²¹ e Amazonas², permitindo supor que há um determinante genético. A importância em diagnosticar adequadamente os pacientes com esplenomegalia tropical, reside no fato de que eles podem responder a terapêutica com anti-maláricos^{14,34,35}. A hepatoesplenomegalia, ane-

mia, elevados títulos de anticorpos fluorescentes contra *Plasmodium*, principalmente da classe IgM e o infiltrado linfocitário nos sinusóides hepáticos fazem o diagnóstico deste síndrome^{19,23,29}.

MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes foram selecionados entre 841 pessoas, na área do rio Ituxí, Município de Lábrea, no Estado do Amazonas, com base na presença de grande e persistente esplenomegalia, baço maior que 10cm além da reborda costal esquerda, e antecedentes de crises maláricas. Posteriormente, eles foram transferidos para o Hospital onde fizeram os exames clínicos e laboratoriais. Como exames auxiliares ao diagnóstico realizamos biopsia hepática utilizando a técnica de Menghini, o fragmento hepático foi fixado em formol e os cortes corados pela hematoxilina-eosina. A reação de imunofluorescência indireta para dosagem dos anticorpos IgG e IgM contra *Plasmodium*, foi procedida segundo a técnica descrita por COLLINS & col.⁹, em-

(*) Trabalho realizado com o auxílio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq, Projetos N^{os} 222.800/80 e 222.8171/80

(1) Professores da Faculdade de Ciências da Saúde — Universidade do Amazonas

(2) Pesquisadores do Instituto de Medicina Tropical de Manaus

(3) Pesquisador do Instituto de Pesquisas Walter Reed

(4) Professores da Universidade de Brasília, Brasil

pregando como antígenos esquizontes de *P. falciparum* obtidos em cultura e conjugados de anti-gamaglobulinas (Behring). A pesquisa de *Plasmodium* foi realizada em gota espessa, diariamente, por 30 dias, observando-se 100 campos em cada lâmina. A pesquisa do Antígeno Austrália realizou-se através da técnica de aglutinação. O tamanho do baço foi tomado em centímetros abaixo da reborda costal, para o sentido de maior volume. Tempo de protrombina e contagem de plaquetas foram realizados pelos métodos usuais.

RESULTADOS

Dos 10 pacientes selecionados, seis eram do sexo masculino e quatro do feminino. Quanto à cor, oito eram pardos e dois brancos. A faixa etária variou de 19 a 31 anos. O tempo de evolução da doença, caracterizado principalmente pela persistência da esplenomegalia, foi de 1 a 10 anos (Tabela I).

A biopsia hepática, realizada em todos os pacientes, mostrou que em quatro havia hiper-

T A B E L A I
Pacientes com esplenomegalia tropical e cirrose hepática

PACIENTE	IDADE	SEXO	COR	EVOLUÇÃO DA DOENÇA (ANOS)	TAMANHO DO BAÇO (cm) ABAIXO DO REBORDO DA COSTAL	ANTICORPOS CONTRA <i>PLASMODIUM</i>		PESQUISA DE <i>PLASMODIUM</i>	HISTOPATOLOGIA DO FÍGADO	TEMPO PRO-TROMBINA	PLAQUETAS/mm ³	AgHbs	DIAGNÓSTICO
						IgG	IgM						
M.V.P.	24	F	Br	6	21	1:320	1:80	NEGATIVO	LINFOCITOSE SINUSOIDAL	NORMAL	115.000	NEGATIVO	ESPLENOMEGALIA TROPICAL
M.M.B.	31	F	Pd	10	20	1:1.280	1:320	NEGATIVO	LINFOCITOSE SINUSOIDAL	NORMAL	120.000	NEGATIVO	ESPLENOMEGALIA TROPICAL
M.O.S.	18	M	Pd	5	13	1:1.280	1:80	NEGATIVO	LINFOCITOSE SINUSOIDAL	NORMAL	180.000	NEGATIVO	ESPLENOMEGALIA TROPICAL
C.O.S.	28	M	Pd	6	13	1:1.280	1:1280	NEGATIVO	LINFOCITOSE SINUSOIDAL	NORMAL	240.000	NEGATIVO	ESPLENOMEGALIA TROPICAL
F.A.S.	31	M	Br	3	15	1:1.280	1:80	NEGATIVO	INTENSA FIBROSE	PROLONGADO	105.000	POSITIVO	CIRROSE
J.O.L.	23	M	Pd	1	22	1:80	NEG.	NEGATIVO	INTENSA FIBROSE	PROLONGADO	80.000	POSITIVO	CIRROSE
S.C.	19	F	Pd	6	15	1:80	NEG.	NEGATIVO	INTENSA FIBROSE	PROLONGADO	80.000	POSITIVO	CIRROSE
M.N.S.	30	F	Pd	6	22	1:80	NEG.	NEGATIVO	INTENSA FIBROSE	PROLONGADO	115.000	NEGATIVO	CIRROSE
N.A.N.	22	M	Pd	2	24	1:320	1:20	NEGATIVO	INTENSA FIBROSE	PROLONGADO	200.000	NEGATIVO	CIRROSE
F.O.S.	20	M	Pd	4	15	1:1.280	1:320	NEGATIVO	LINFOCITOSE SINUSOIDAL E FIBROSE.	NORMAL	80.000	NEGATIVO	ESPLENOMEGALIA TROPICAL + CIRROSE.

plasia das células de Kupffer e dilatação dos sinusóides, onde se verificou infiltrado linfocitário, sendo moderado em três e intenso em um. Isto nos permitiu estabelecer o diagnóstico de esplenomegalia tropical. Em quatro o quadro histopatológico do fígado era de cirrose pós-necrótica. Em outro paciente havia as duas condições.

Nos pacientes com esplenomegalia tropical o fígado estava palpável em todos, sendo flácido, liso e indolor. Nos pacientes com cirrose hepática pós-necrótica, em três o fígado era palpável, duro e nodular e em dois impalpável. O baço variou de 13 a 24 cm, duro e indolor (Tabela I).

A pesquisa de *Plasmodium*, realizada diariamente por 30 dias, foi negativa em todos. A sorologia para malária foi positiva para anticorpos da classe IgG em todos os pacientes. Quan-

to aos anticorpos da classe IgM, a imunofluorescência se mostrou positiva em todos os pacientes, cuja histopatologia era compatível com o diagnóstico de esplenomegalia tropical e os títulos variaram de 1:80 até 1:1.280 (Tabela I). Nos cinco pacientes com diagnóstico exclusivo de cirrose hepática a sorologia para anticorpos IgM foi positiva em dois, com título de 1:20 e 1:80, respectivamente.

Os pacientes portadores de cirrose pós-necrótica mostraram alteração no coagulograma, caracterizada principalmente por aumento no tempo da atividade protrombínica, o que não foi observado nos pacientes com esplenomegalia tropical. A pesquisa do fator reumatóide em quatro pacientes com esplenomegalia tropical foi positiva em dois com títulos de 1:64 e não foi realizada nos demais pacientes. A pesquisa de antígeno Austrália (AgHbs) foi negativa nos

pacientes com esplenomegalia tropical e positiva em três dos portadores de cirrose hepática (Tabela I).

COMENTARIOS

As grandes e persistentes esplenomegalias em muitas regiões tropicais estão representadas principalmente por malária, esquistossomose, calazar e cirrose hepática com hipertensão porta.

Na Amazônia Ocidental, calazar e esquistossomose não tem sido diagnosticados. Dos pacientes estudados no Rio Ituxi, diagnosticamos cirrose hepática pós-necrótica e síndrome da esplenomegalia tropical. Esta, encontrada em 0,5% dos habitantes examinados, sendo 60% em uma mesma família. Nesta região, onde a malária é hiperendêmica, a esplenomegalia tropical apresentou características clínicas e laboratoriais semelhantes às descritas em outras partes do mundo^{11,12,25,29,36}, embora o mesmo não possamos dizer quanto a prevalência, que é significativamente mais baixa quando comparada com o que ocorre, por exemplo, em Nova Guiné^{15,16}.

Ultimamente vem sendo evidenciado que a esplenomegalia tropical tem relação familiar^{2,21,39}. Dos nossos pacientes, três eram irmãos, sendo que em um deles a esplenomegalia tropical coexistia com a cirrose hepática. A coincidência familiar observada, reforça a hipótese de um determinante genético, uma vez que num pequeno número de casos 60% deles eram parentes próximos.

A prevalência da cirrose hepática entre nossos pacientes foi elevada, provavelmente ligada a hepatite viral, visto que três pacientes apresentavam AgHbs positivo. O paciente cuja histopatologia foi compatível com esplenomegalia tropical e cirrose hepática, apresentava lesões em peace-meal necrose e colapso das fibras de reticulina, com HgHbs negativo, fazendo crer na evolução de hepatite crônica ativa, antecedendo o quadro cirrótico. A associação entre esplenomegalia tropical e cirrose hepática, já referida na literatura²⁸, e por nós verificada, pode ser um achado fortuito.

Com relação à presença de anticorpos da classe IgM em dois pacientes com cirrose hepática, provavelmente deve-se a infecções malá-

ricas recentes, uma vez que procediam de área com elevada transmissão.

SUMMARY

Tropical splenomegaly in the Ituxi River, Amazonas, Brazil.

Ten patients with marked splenomegaly are described from an area where malaria is hyperendemic. They constituted 0.5% of the population examined. Four presented the tropical splenomegaly syndrome, five post-necrotic cirrhosis while in one there was an association of these two conditions. Among the patients with the tropical splenomegaly syndrome, there were siblings. The patients with tropical splenomegaly syndrome presented hepatic sinusoidal lymphocytosis and also high levels of circulating IgG and IgM malarial fluorescent immunoglobulins.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALECRIM, W. D. — Estudo clínico — epidemiológico de malária no rio Ituxi — Amazonas. [Tese de Mestrado]. Brasília, 1979.
2. ALECRIM, W. D.; ALECRIM, M. G. C.; MCNEILL, K. M.; ARAÚJO, R.; VIANA, A.; PIRES, J. A.; PRATA, A. & MARSDEN, P. — Síndrome de esplenomegalia tropical no rio Ituxi — Amazonas. XVI Cong. Soc. Brasil. Med. Trop. Resumos: pág. 88, 1980.
3. ANDRADE, J. G.; ANDRADE, A. L.; MORAES, A. P. & BARBOSA, W. — Síndrome de esplenomegalia tropical em um hospital escola. Cong. Soc. Brasil. Med. Trop. 14.º João Pessoa. Resumos: pág. 196, 1978.
4. BAGSHAW, A. F. — Long-term proguanil therapy in idiopathic tropical splenomegaly. *East African Med. J.* 47: 622-626, 1970.
5. BARUZZI, R. G.; CAMARGO, M. E.; KAMEYAMA, I.; HOSHINO, S.; REBO NATO, C. & D'ANDRETTA, C. — Splenomegaly in Brazilian Indians from the "Alto Xingu" (Central Brasil). *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.* 51: 205-214, 1971.
6. BARUZZI, R. G.; FRANCO, L. J.; JARDIM, J. R.; MASUDA, A.; NASPITZ, C.; PAIVA, E. R. & FERREIRA-NOVO, N. — The association between splenomegaly and malaria in Indians from the Alto Xingu, Central Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 322-348, 1976.
7. BUTLER, T.; WILSON, M.; SULZER, A. J. & LOAN, T. G. — Chronic splenomegaly in Vietnam. I. Evidence for malarial etiology. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 22: 1-5, 1973.

- ALECRIM, W. D.; ALECRIM, M. das G.; ALBUQUERQUE, B. C.; MCNEILL, M.; DOURADO, H.; PRATA, A. & MARSDEN, P. D. — Esplenomegalia tropical no Rio Ituxi, Amazonas, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24 (Supl. 6) (6): 54-57, 1982.
8. BUTLER, T.; BOYER, J. L.; FARRELL, R. L.; GOLDSTEIN, H. M.; SCHAEFFER, B. T. & LOAN, N. T. — Chronic splenomegaly in Vietnam. II. The Role of liver disease and portal vein obstruction in pathogenesis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 22: 6-13, 1973.
 9. COLLINS, W. E. & SKINNER, J. C. — The indirect fluorescent antibody test for malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 21: 690-695, 1972.
 10. CONFERENCES AND MEETINGS — Tropical Splenomegaly Syndrome. *Brit. Med. J.* 2: 9, 1967.
 11. CRANE, G. G. — The tropical splenomegaly syndrome in New Guinea—a review. *Papua New Guinea Med. J.* 15: 3-9, 1972.
 12. CRANE, G. G.; WELLS, J. V. & HUDSON, P. — Tropical splenomegaly syndrome in New Guinea. I. Natural history. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 66: 724-732, 1972.
 13. CRANE, G. G.; ROWLEY, M. J.; WARBURTON, M. F. & MACKEY, I. R. — Humoral immune responses in the tropical-splenomegaly syndrome in New Guinea. *Clin. Sci.* 43: 869-879, 1972.
 14. CRANE, G. G.; HUDSON, P. & HUDSON, B. E. T. — The effect of suppressive antimalarial therapy in tropical splenomegaly syndrome in New Guineans. *Papua New Guinea Med. J.* 16: 46-50, 1973.
 15. CRANE, G. G. — The pathogenesis of tropical splenomegaly syndrome. The role of Immune complex. *Papua New Guinea Med. J.* 20: 6-14, 1977.
 16. CRANE, G. G.; GARDNER, A.; HUDSON, P.; HUDSON, B. & VOLLER, A. — Malarial antibodies in tropical splenomegaly syndrome in Papua New Guinea. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 71: 306-314, 1977.
 17. DAVID-WEST, A. S. — Relapses after withdrawal of proguanil treatment in tropical splenomegaly syndrome. *Brit. Med. J.* 2: 499-501, 1974.
 18. FAKUNLE, Y. M. & GREENWOOD, B. M. — Metabolism of IgM in the tropical splenomegaly syndrome. *Trans. Soc. Trop. Med. Hyg.* 70: 346-348, 1976.
 19. FAKUNLE, Y. M. & GREENWOOD, B. M. — A suppressor T. cell defect in tropical splenomegaly syndrome. *Lancet* 2: 608-609, 1976.
 20. FAKUNLE, Y. M.; ONYEWOITU, I. I.; GREENWOOD, B. M.; MOHAMED, I. & HOLBOROW, E. J. — Cryoglobulinaemia and circulating immune complexes in tropical splenomegaly syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 31: 55-58, 1978.
 21. FAKUNLE, Y. M. — Clinical and Immunological Aspect of the Tropical Splenomegaly Syndrome. [Thesis]. University of Ibadan, 1978.
 22. FAWDRY, A. L. — Syndrome of splenomegaly anaemia and hepatomegaly of ten left-lobed, in South Arabia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 49: 387-398, 1955.
 23. FLUCK, D. J.; HUTT, S. R.; FLUCK, D. M. & STUIVER, P. C. — Ultrastructure of the hepatic sinusoids in the tropical splenomegaly syndrome. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 67: 638-643, 1973.
 24. HAMILTON, P. J. S.; GEBBIE, D. A. M.; LOTHE, F. & WILKS, N. E. — Anaemia in pregnancy associated with "Big spleen disease". *Brit. Med. J.* 2: 548-551, 1966.
 25. HAMILTON, P. J. S. & MARSDEN, P. D. — Tropical splenomegaly syndrome. *Gaz. Med. Bahia* 69: 137-146, 1969.
 26. LEATHER, H. M. — Portal hypertension and gross splenomegaly in Uganda. *Brit. Med. J.* 1: 15-18, 1961.
 27. LOWENTHAL, M. N.; O' RIORDAN, E. C. & HUTT, M. S. R. — Tropical splenomegaly syndrome in Zambia: Further observations and effects of cycloguanil and proguanil. *Brit. Med. J.* 2: 429-432, 1971.
 28. MARSDEN, P. D.; HUTT, M. S. R.; WILKS, N. E.; VOLLER, A.; BLACK-MAN, V.; SHAH, K. K.; CONNOR, D. H.; HAMILTON, P. J. S.; BANWELL, J. G. & LUNN, H. F. — An investigation of tropical splenomegaly at Mulago Hospital, Kampala Uganda. *Brit. Med. J.* 1: 89-92, 1965.
 29. MARSDEN, P. D.; CONNOR, D. H.; VOLLER, A.; SCHOFIELD, F. D. & HUTT, M. S. R. — Splenomegaly in New Guinea. *Bull. Wld. Health Org.* 36: 901-911, 1967.
 30. MARSDEN, P. D. & CRANE, G. G. — The tropical splenomegaly syndrome. A current appraisal. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 54-70, 1976.
 31. MONEKOSSO, G. L. & IBIAMA, A. A. — Splenomegaly and sickle-cell trait in malaria-endemic village. *Lancet* 2: 1347-1348, 1966.
 32. NAGARATNAM, N.; DE SILVA, D. P. K. & DE SILVA, S. P. — Tropical splenomegaly syndrome in Ceylon. *J. Trop. Med. Hyg.* 76: 80-82, 1973.
 33. PRATA, A.; SARAIVA, J. L. & MARSDEN, P. D. — Existência da chamada esplenomegalia tropical no Amazonas. *Gaz. Med. Bahia* 70: 141, 1970.
 34. SAGOE, A. S. — Tropical splenomegaly syndrome: Long-term proguanil therapy correlated with spleen size, serum IgM, and lymphocyte transformation. *Brit. Med. J.* 2: 378-382, 1970.
 35. WATSON-WILLIAMS, E. J.; ALLAN, N. C. & FLEMING, A. F. — "Big spleen" disease. *Brit. Med. J.* 2: 416, 1967.
 36. WATSON-WILLIAMS, E. J. & ALLAN, N. C. — Idiopathic tropical splenomegaly syndrome in Ibadan. *Brit. Med. J.* 2: 793-795, 1968.
 37. WELLS, J. V. — Immunological studies in tropical splenomegaly syndrome. *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.* 64: 531-546, 1970.
 38. ZIEGLER, J. L.; COHEN, M. H. & HUTT, M. S. R. — Immunological studies in tropical splenomegaly syndrome in Uganda. *Brit. Med. J.* 2: 15-17, 1969.
 39. ZIEGLER, J. L. & STUIVER, P. C. — Tropical splenomegaly syndrome in a Rwandan Kindred in Uganda. *Brit. Med. J.* 8: 79-82, 1972.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA, EM MALÁRIA, POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* (*)

Wilson Seffair BULBOL (1), Manoel CARNEIRO (2), Antonio Carlos Duarte CARDOSO (3), Wilson Duarte ALECRIM (4), Bernardino Claudio de ALBUQUERQUE (4), Maria das Graças ALECRIM (5) e Heitor V. DOURADO (4)

R E S U M O

Entre janeiro de 1977 a abril de 1982 foram internados no Instituto de Medicina Tropical de Manaus (I.M.T.M.) 1.429 pacientes com malária por *Plasmodium falciparum*. Destes, 37 (2,58%) desenvolveram insuficiência renal aguda (IRA) com creatinina sérica superior a 3 mg%, sendo que 30 (81,08%) eram primo-infectados. No grupo que desenvolveu IRA o período entre o início dos sintomas e a internação hospitalar foi de $9,00 \pm 4,87$ dias (2-30) e que foi maior quando comparado com um grupo controle ($p < 0,01$). A uréia sérica de internação foi de $155,24 \pm 67,36$ mg% (29-266) e a creatinina de 5,89 $\pm$ 3,88 mg% (0,9-22,5). A mortalidade foi de 11 (29,72%) pacientes, sendo mais freqüente no grupo em que a creatinina sérica foi superior a 7 mg% ($p < 0,1$). Diálise peritoneal (DP) foi realizada em 11 pacientes e destes 6 (54,54%) morreram. Dos 26 restantes, que não fizeram DP, 5 (19,23%) foram a óbito ($p < 0,05$). Não observamos tendência a hiperpotassemia. Edema cerebral pulmonar agudo foi a principal causa de óbito.

I N T R O D U Ç Ã O

As alterações renais na malária podem exteriorizar-se por Síndrome Nefrótica, como ocorre na malária por *P. malariae*^{6,7}, ou como insuficiência renal aguda (IRA) nas infecções determinadas pelo *P. falciparum*^{2-4,8,10-13}.

As lesões renais na malária por *P. falciparum* variam de caso para caso, dependendo do estágio e gravidade da doença. Tem sido mostrado haver redução do fluxo sanguíneo renal em pacientes com malária por *P. falciparum* que evoluíram para IRA¹² e um estado de hipercoagulabilidade^{9,12} que parecem estar envolvidos na fisiopatogenia da doença. Alterações imunológicas em malária por *P. falciparum* pode também ter papel fisiopatogênico no envolvimento renal^{1,2,5-7}.

A IRA na malária por *P. falciparum* está entre as principais e importantes complicações da infecção malárica. Aqui estamos descrevendo 37 casos de malária por *P. falciparum* que evoluíram, clínica e laboratorialmente, com IRA.

METODOLOGIA

Consideramos IRA quando a creatinina sérica atingiu níveis superiores a 3 mg% e a diurese foi inferior a 400 ml. O diagnóstico parasitológico foi procedido através do método de gota espessa, quantificando a parasitemia segundo normas da OMS.

Os pacientes foram caracterizados quanto ao tempo de evolução da doença considerando-

(*) Trabalho realizado no Instituto de Medicina Tropical de Manaus (I.M.T.M.) e apresentado como tema Livre no XI Congresso Brasileiro de Nefrologia

(1) Médico do I.M.T.M.

(2) Estagiário do I.M.T.M.

(3) Médico do I.M.T.M. e Prof. da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Amazonas

(4) Pesquisador do I.M.T.M. e Prof. da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Amazonas

(5) Pesquisadora do I.M.T.M.

se o período desde o início dos sintomas até a internação hospitalar, que corresponde ao início do tratamento. Comparamos o grupo que desenvolveu IRA, com um grupo-controle que não desenvolveu IRA.

Com relação ao passado malárico os pacientes que desenvolveram IRA foram divididos em 2 grupos: **Grupo A** (primo-infectados) e **Grupo B** (com história pregressa de malária).

Para o tratamento anti-malárico utilizamos a associação de Sulfamídicos + antifólicos ou clindamicina.

Quanto ao tratamento efetuado dividimos os pacientes em dois grupos: **Grupo I** — pacientes tratados clinicamente e que não foram submetidos a método dialíticos. **Grupo II** — pacientes tratados clinicamente e submetidos a métodos dialíticos (Diálise Peritoneal).

Empregamos, para análise estatística, os testes do qui quadrado e t de Student.

RESULTADOS

No período de janeiro de 1977 a abril de 1982 foram internados no I.M.T.M. 1.429 pacientes com malária por *P. falciparum*, sendo que 37 (2,58%) desenvolveram IRA (Tabela I).

TABELA I

Instituto de Medicina Tropical de Manaus
IRA em malária por *Plasmodium falciparum*

Ano	N.º pacientes internados	N.º pacientes com IRA
1977	377	05
1978	268	05
1979	137	03
1980	236	06
1981	293	08
1982	118	10
(até 04/82)	1.429	37 (2,58%)

Os pacientes procediam de várias áreas da região amazônica, principalmente de Rondônia.

Todos os pacientes apresentaram hiperbilirrubinemia e geralmente havia icterícia. Anemia foi verificada em todos os pacientes, assumindo forma variáveis e em 13 (35,13%) pacientes rea-

lizamos transfusão sanguínea. Alterações do nível de consciência com torpor, delírio e/ou agitação esteve usualmente presente.

No grupo que desenvolveu IRA o período decorrido entre o início dos sintomas e a internação hospitalar (início do tratamento) foi de $9,00 \pm 4,93$ dias (2-30) e no grupo-controle foi de $5,05 \pm 3,13$ dias (1-12) ($p < 0,01$) (Tabela II).

TABELA II

Instituto de Medicina Tropical de Manaus
IRA em malária por *Plasmodium falciparum*

Resultados	
Malária por <i>Plasmodium falciparum</i>	Período decorrido entre o início dos sintomas e a internação
Grupo com IRA	$9,00 \pm 4,93$ dias
Grupo — controle	$5,05 \pm 3,13$ dias

$p < 0,01$

Quanto ao passado malárico o **Grupo A** (primo infectados) correspondeu a 30 (81,08%) pacientes. A mortalidade desse grupo foi de 33,33% (10 pacientes).

O **Grupo B** (com história pregressa de malária) correspondeu a 7 (18,92%) pacientes. A mortalidade desse grupo foi de 14,28% (1 paciente) (NS).

Todos os pacientes cursaram com IRA oligúrica, sendo que o tempo de oligúria variou de 1 a 12 dias, com média de 7 dias.

A uréia sérica de internação foi de $155,24 \pm 67,36$ mg% (29-266) e a creatinina de $5,89 \pm 3,88$ mg% (0,9-22,5).

Em 12 pacientes acompanhados com pelo menos 3 dosagens séricas de Sódio e Potássio verificamos tendência a hiponatremia. Não observamos tendência a hiperpotassemia e em apenas 1 paciente o Potássio Sérico ultrapassou 5,5 mEq/l.

Quanto ao tratamento efetuado os pacientes do **Grupo I** correspondiam a 26 (70,28%), sendo a mortalidade desse grupo de 19,23% (5 pacientes). O **Grupo II** consistia de 11 (29,72%) pacientes e a mortalidade foi de 54,54% (6 pacientes). A mortalidade foi estatisticamente maior no **Grupo II** ($p < 0,05$) e os níveis de uréia e

creatinina também foram maiores neste grupo (Tabela III).

T A B E L A III

Instituto de Medicina Tropical de Manaus
IRA em malária por *Plasmodium falciparum*

Tratamento efetuado	Resultados	
	Uréia sérica (mg%)	Creatinina sérica (mg%)
Grupo I (26 pac.)	168,38 ± 57,83*	5,61 ± 2,04**
Grupo II (11 pac.)	207,72 ± 36,19*	10,16 ± 4,67**

* p < 0,05

** p < 0,01

Dos 37 pacientes que desenvolveram IRA, 11 (29,72%) foram a óbito. Tomando-se como base a creatinina sérica 25 (67,57%) pacientes cursaram com creatinina igual ou inferior a 7 mg% e destes, 5 (20%) morreram. Os 12 (32,43%) pacientes restantes apresentaram em sua evolução creatinina superior a 7mg% e destes 6 (50%) foram a óbito (p < 0,1).

Entre os 11 pacientes que faleceram em 7 foi realizado necrópsia e os principais achados anátomo-patológicos foram: Edema cerebral (4 pacientes), Edema pulmonar agudo (4 pacientes), Hemorragia digestiva (2 pacientes) e Sepsicemia (1 paciente). As duas primeiras causas coincidiram em alguns pacientes. A patologia renal mostrou necrose tubular aguda em 5 e nefrite intersticial aguda em 2 pacientes.

DISCUSSÃO

Na malária por *P. falciparum* a IRA representa uma das complicações potencialmente letais, principalmente quando se faz acompanhar de quadro cerebral e/ou pulmonar^{2,4,8,10,11,13}. A ocorrência de IRA está na dependência de vários fatores, como sejam: Estado imunitário do doente, intensidade da parasitemia e duração da doença.

A ocorrência de malária na Região Amazônica Brasileira tem aumentado progressivamente desde 1974. Entre janeiro de 1977 e abril de 1982 de 1.429 pacientes internados no I.M.T.M. com malária por *P. falciparum* 37 (2,58%) evoluíram com IRA. Verificamos que o tempo de evolução da doença até o início do tratamento é fator importante para o desenvolvimento de

IRA, tendo sido esse tempo maior no grupo que desenvolveu IRA quando comparado com grupo-controle que evoluiu sem complicações (p < 0,01) (Tabela II).

Como esperado, os pacientes que estavam experimentando infecção malárica pela 1.^a vez (Grupo A) foram os mais suscetíveis a formas graves da malária, representando 30 (81,08%) dos pacientes de nossa série.

A IRA oligúrica é comumente encontrada nesses pacientes, apesar de haver relatos na literatura, de pacientes que cursaram com IRA não oligúrica². Em nossa observação todos os pacientes evoluíram com oligúria.

Não observamos tendência a hiperpotassemia, fato também observado por outros Autores¹³. Este fato, provavelmente, está na dependência da fisiopatogenia da malária por *P. falciparum*.

Em nossa série 11 (29,72%) foram submetidos a DP (Grupo II) e a mortalidade foi maior nesse grupo (p < 0,05). Com os níveis de uréia e creatinina também foram mais elevados nesse grupo o que constata de forma indireta a maior gravidade desse grupo e explica essa maior mortalidade (Tabela III).

Edema cerebral e Edema agudo pulmonar foram as principais alterações detectáveis na necrópsia de 7 dos nossos pacientes que faleceram, causas idênticas verificadas em outras séries^{3,8,10,11,13}.

O substrato anátomo-patológico renal na malária por *P. falciparum* é geralmente de necrose tubular aguda¹³ apesar de terem sido descritos casos com glomerulonefrite aguda^{1,5}. Dos 7 pacientes de nossa série que foram necropsiados, em 5 havia necrose tubular aguda e em 2 nefrite intersticial aguda, como ambos fizeram uso de sulfas para tratamento da malária pode ser que a droga tenha causado a nefropatia.

SUMMARY

Acute renal insufficiency in *P. falciparum* malaria

Between January 1977, and April 1982 were admitted in the Instituto de Medicina Tropical de Manaus 1,429 patients with *P. falciparum*

malaria. From these, 37 (2.58%) developed acute renal insufficiency (ARI) with blood creatinine superior to 3 mg%, being 30 (81.08%) prime-infected. In the group that developed ARI the average period between the beginning of the symptoms and the hospitalization was $9,00 \pm 4,87$ days (2-30) that being greater when compared to a control group ($p < 0.01$). The blood urea hospitalization was $155,24 \pm 67,36$ mg% (29-266) and the creatinine was $5,89 \pm 3,88$ mg% (0,9 — 22,5). The death rate was of 29.72% (11 patients), being more frequent in the group where blood creatinine was superior to 7 mg%. Peritoneal dialysis (PD) was performed in 11 (29.72%) patients and from these 6/59.5% died. From the remainder 26 patients those who were not submitted to PD 5 (19.23%) died ($p < 0,05$). We did not verify tendencies to hiperkalemia. A swollen brain and acute lung edema were the main causes of death.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERGER, M.; BIRCH, L. M. & CONTE, N. F. — The Nephrotic Syndrome secondary to Acute Glomerulonephritis During Falciparum Malaria. *Ann. Intern. Med.* 67: 1163-1171, 1967.
2. BOONPUCKNAVIG, V. & SITPRIJA, V. — Renal disease in acute *Plasmodium falciparum* infection in man. *Kidney Int.* 16: 44-52, 1979.
3. CANFIELD, C. J.; MILLER, L. H.; BARTELLONI, P. J.; EICHLER, P. & BARRY, K. G. — Acute renal failure in *Plasmodium falciparum* malaria. *Arch. Intern. Med.* 122: 199-203, 1968.
4. DUKES, D. C.; SEALEY, B. J. & FORBES, J. I. — Oliguric renal failure in blackwater fever. *Am. J. Med.* 45: 899-903, 1968.
5. PUTRAKUL, P.; BOONPUCKNAVIG, V.; BOONPUCKNAVIG, S.; MITRAKUL, C. & BHAMARAPRAVATI, N. — Acute glomerulonephritis complicating *Plasmodium falciparum* infection. *Clin. Pediatr.* 13: 281-283, 1974.
6. HENDRICKSE, R. G. & ADENIYI, A. — Quartan malarial nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 16: 64-74, 1979.
7. HOUBA, V. — Immunologic aspects of renal lesions associated with malaria. *Kidney Int.* 16: 3-8, 1979.
8. JACKSON, R. C. & WOODRUFF, A. W. — The artificial kidney in malaria and blackwater fever. *Brit. Med.* 1: 1367-1372, 1962.
9. JAROONVESAMA, N. — Intravascular coagulation in falciparum malaria. *Lancet* 1: 221-223, 1972.
10. LOWENTHAL, M. N.; JONES, I. J. & MOHELSKY, V. — Acute renal failure following malaria: Treatment by peritoneal dialysis. *J. Trop. Med. Hyg.* 77: 157-158, 1974.
11. REID, H. A.; GOLDSMITH, H. J. & WRIGHT, F. K. — Peritoneal dialysis in acute renal failure following malaria. *Lancet* 2: 436-439, 1967.
12. SITPRIJA, V.; VONGSTHONGSRI, M.; POSHYACHINDA, V. & ARTHACHINTA, S. — Renal failure in malaria. A pathophysiologic study. *Nephron* 18: 277-287, 1977.
13. STONE, W. J.; HANCHETT, J. E. & KNEPSHELL, J. H. — Acute renal insufficiency due to *Falciparum* malaria. *Arch. Intern. Med.* 129: 620-628, 1972.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

STUDY ON CLINDAMYCIN IN THE TREATMENT OF FALCIPARUM MALARIA

Benjamin D. CABRERA (1), Delfin G. RIVERA (2) and Napoleon T. LARA (2)

INTRODUCTION

It was in 1955 that the concept of malaria eradication was adopted by the Fourteenth World Health Assembly. Two years later the World Health Organization launched a global campaign on the implementation of malaria eradication particularly among all countries wherein malaria is endemic. The program was quite a success during the first decade or so particularly in Europe, North America, parts of Asia, USSR and Australia but less successful in tropical developing countries. However, the malaria parasites and the mosquito vectors seemed to have joined hands in order to counteract the successful measures applied against them, by developing resistance to the antimalarial drugs while the vectors also developed resistance against existing insecticides. It is for this reason that new methods in the control and/or eradication of the disease are continuously being carried out. The extension of research on the development of new antimalarial drugs and on new insecticides are some of the points stressed by the World Health Organization in 1969.

A group of chlorinated lincomycin analogues was first shown as possessing an antimalarial activity in mice infected with *Plasmodium berghei*⁵, in monkeys infected with *Plasmodium cynomolgi*^{7,9} and in owl monkeys infected with chloroquine resistant falciparum malaria⁸.

Following the assessment of chlorinated lincomycin analogues in animal plasmodia, are several clinical trials of clindamycin against falciparum malaria among human cases. The efficacy of clindamycin in combination with quinine against multidrug resistant strains of *Plasmodium falciparum* was done on 3 human cases. No recrudescence occurred after treatment with the drug combination given for 3 days which

indicates its effectivity against multi-drug-resistant strains falciparum malaria.

Clindamycin when given 450 mg every 8 hours for 3 days cured 3 non-immune patients with falciparum malaria. The response to the above treatment was considered as slow; however, the addition of quinine to the regimen accelerated the response and cured 3 of 5 other patients. Gastric intolerance to the drugs was observed in some patients resulting in treatment interruption⁶. Another group of 10 patients moderately ill with chloroquine-resistant falciparum malaria when given 450 mg every 8 hours for 3 days, cured 5 out of 10 patients. Combination therapy with full doses of quinine and clindamycin for three days cured all 4 patients so treated. When half dose of the same drug combination was given 3 out of 5 patients were cured. Recently, a clinical trial of clindamycin was done on patients with falciparum malaria. Nineteen patients received intravenous injections of 20 mg/kg body weight daily for 3 days and seventeen patients were given the same dosage for 7 days. The latter regimen proved to be more effective than the former in the treatment of falciparum malaria¹.

The purpose of this study is to compare an established reference dose regimen given for 7 days with an experimental dose regimen administered for only 3 days.

MATERIALS AND METHODS

The present study was undertaken in Palawan Province at the Iwahig Penal Colony near Puerto Princesa City, among inmates of this National Penitentiary, because Palawan is one of the highly endemic areas for malaria in this country particularly falciparum malaria.

(1) Institute of Public Health, Health Sciences Center, University of the Phils.

(2) Malaria Eradication Service, Ministry of Health

Thick blood smear survey was done among the inmates of the Penal Colony coming from three subcolonies in searching for patients with falciparum malaria infection. All falciparum malaria patients were admitted in the Iwahig Colony Hospital which is screened to prevent the occurrence of reinfection among patients during their 30 or more days confinement.

A total of 32 patients, all males and over 20 years of age were found suffering from falciparum malaria. Twelve of them received the reference dose (regimen 1) while twenty patients received the experimental dose (regimen 2). In regimen 1, the dose was 10 mg/kg body weight twice daily in two intravenous drip method every 12 hours for 3 days; the drug (4 ml) was diluted in 100 ml of 5% dextrose solution followed by the same dose orally in capsule form twice daily for another 4 days or total of 7 days. In regimen 2, the dose was 20 mg/kg body weight in two intravenous drip method administered every 12 hours daily for only 3 days, the drug (8 ml) was diluted in 100 ml of 5% dextrose solution.

The same thick blood smears among falciparum malaria cases were used to determine the number of asexual trophozoites per cubic millimeter of blood by counting the parasites against leukocytes and calculating the number per cubic millimeter⁹. Parasitemia was determined and counted twice daily for the first 7 days and then on days 14, 21 and 28. Axillary temperature of each patient was taken twice daily just like in parasite counts. Each patient was entered in the enrollment form which includes the patients' history, current signs and symptoms, initial and follow-up evaluations, laboratory reports, final evaluation and summary. The information or data with respect to age, height, weight and axillary temperature are summarized in Table I.

With respect to residence, more than 55% of the subjects come from Inagawan subcolony and their distribution is given in Table II. Other information such as previous treatment, symptoms and signs present are shown in Table III.

The following additional laboratory examinations were done on each patient: fecal examination, hemoglobin, hematocrit, platelet count, complete white and differential blood counts and urinalysis. These were done 3 times

T A B L E I
Age, height, weight and body temperature of subjects according to treatment groups

Attribute	Reference Dose (Regimen 1)	Exp. Dose (Regimen 2)
1. Age		
Mean	31.7 yrs.	34.2 yrs.
Standard deviation	6.0 yrs.	10.2 yrs.
2. Height		
Mean	159.2 cm.	161.3 cm.
Standard deviation	6.4 cm.	6.3 cm.
3. Weight		
Mean	53.1 kg.	55.3 kg.
Standard deviation	6.5 kg.	6.5 kg.
4. Body Temperature		
Mean	37.8 °C	37.6 °C
Standard deviation	0.6 °C	0.6 °C

T A B L E II
Distribution of patients by residence and regimen

Residence	Reference Dose (Regimen 1)	Exp. Dose (Regimen 2)
Iwahig Central Colony	2	2
Montible Subcolony	4	6
Inagawan Subcolony	6	12
Total	12	20

T A B L E III
Distribution of subjects by previous treatment, symptoms and signs present

Attribute	Reference Dose (Regimen 1)	Exp. Dose (Regimen 2)
Previous Treatment		
none	1	3
1-3	5	8
4-10	3	9
>10	1	—
not applicable		
Symptoms		
Fever	8	16
Headache	12	19
Chills	6	13
Nausea	1	1
Signs Present		
No	11	11
Yes		
Icterus	1	5
Hepatomegaly		1
Splenomegaly		1
Kidney tenderness		1
Oliguria		1

during the treatment period and repeated on days 14, 21 and 28.

We were always on a look out for any untoward effects of the drug particularly in the gastro-intestinal tract in the form of colitis.

RESULTS AND DISCUSSION

The reference dose or regimen 1 was applied on 12 patients suffering from falciparum malaria with initial parasitemia ranging from 298 to 41,650 trophozoites per cubic millimeter of blood. Fifty percent of them had low parasite counts below 1000 trophozoites (Table IX).

T A B L E IX
 Initial parasitemia in patients treated
 with clindamycin

Trophozoites/mm ³	Reference Dose (Regimen 1)	Experimental Dose (Regimen 2)
100- 1000	6	7
1001- 2000	1	2
2001- 5000	3	3
5001-10000	1	3
10001-20000	—	2
20001-30000	—	1
30001-40000	—	—
40001-50000	1	—
50001-above	—	2
Total	12	20
	Lowest — 298 Highest — 41,650	Lowest — 100 Highest — 122,598

Originally, 20 patients were grouped under the experimental dose (regimen 2) but one was excluded because he was given medication quite different from that stated in the protocol. He is 22 years old admitted with the complaints of fever, headache and chills but alert and oriented. Apparently it was his first time to have malaria. Blood examination on Day 0 showed older stages of *P. falciparum* such as developing and older trophozoites and even some schizonts, with parasite count of 2,899. In the afternoon of Day 1, the count was 40,905 which increased further to 822,000 the next morning or Day 2. The count in the afternoon of Day 2 rose to 1,210,000 and it was at this instance that the patient became unconscious. Because we did not have experience at all with clindamycin in the treatment of complicated falciparum malaria, we administered in addition to intravenous clindamycin, quinine by intramuscular and intravenous routes. The patient recovered with

this management but was excluded from the project.

Table IX shows the initial parasitemia of patients treated with clindamycin ranging from 100 to 122,598 trophozoites per cubic millimeter blood. Five patients in the experimental dose had parasite counts of 10,000 and over; of this number three had counts ranging from 10,000 to 30,000 while two had counts 50,000 and over. One of them had the highest count of 122,598 and this was his first time to get malaria. One patient under the reference dose had parasite count over 40,000.

Of the 31 patients, 29 or 93.5% showed gametocytes in the blood while 2 or 6.5% never showed gametocytes in the blood smears. The usual appearance of these sexual forms is between Day 0 and Day 3. Among the reference dose group, 25% had their gametocytes disappearing before the 28th day, while 75% had their gametocytes persisting up to the 28th day. Among the experimental dose group, 29% had their gametocytes disappearing before the 28th day, while 71% had their gametocytes persisting up to the 28th day. Two of the patients never showed gametocytes during the entire observation period.

We have observed that in all the malaria patients, the plasmodia disappeared from the peripheral blood on the 5th day but the disappearance of fever is quite difficult to analyze because febrile reaction comes unrelated to the presence or absence of malaria parasites. Five of the 12 patients under the reference dose group had fever on Day 14 while four had fever on Day 21, hence 75% of patients had fever in the absence of malaria parasites for the past 10 days or more. Of the 19 patients under the experimental dose group, six were afebrile following clindamycin administration, one patient each had fever on Days 4, 5 and 6; four had fever on Day 14, three on Day 21 and another three on Day 28. Hence practically all patients had fever of varying degree in the absence of malaria parasites in their blood for days or even weeks apart. In both groups of patients therefore we have to consider intercurrent infection such as respiratory infection as an explanation for their febrile reaction.

Six or 19% of the 31 falciparum malaria patients had malaria for the first time while 25 or 81% had several attacks of malaria in

the past. We have not noticed any difference in the efficacy of clindamycin on those patients having malaria for the first time and those that had several attacks of malaria in the past. It seems therefore that clindamycin is equally effective in the treatment of falciparum malaria occurring in both conditions.

It might be of interest to mention here that one of the patients under reference dose group also had schizonts on Day 0 and a rise in parasite count from 4,485 on Day 1 to 700,000 on Day 2 but did not become unconscious. He was given the usual reference dose and parasites disappeared on Day 5. Perhaps the patients under experimental dose who became unconscious would have recovered just the same using the same regimen even without the administration of Quinine.

Among patients under the experimental dose or regimen 2, three had ascariis, seven had trichuris, seven had hookworm and five were found negative for intestinal parasites. The two groups of patients combined, 35.5% had hookworm, 29% had trichuris, 13% had ascariis and 35% were found negative for intestinal parasites as seen on Table VI.

T A B L E VI
Results of stool examination

Parasite	Regimen Dose	Experimental Dose	Total
Ascaris	1	3	4
Trichuris	2	7	9
Hookworm	4	7	11
Ent. coli	2	4	6
G. lamblia	1	1	2
Multiple parasitemia	2	7	9
Negative for parasites	6	5	11

The assessment on the tolerance of patients in both reference and experimental regimens according to the results of the laboratory blood tests is as follows: Patients are classified as to their status (i.e., normal or not normal) during the pre-treatment period and at the end of treatment, for the given variable. Their status is determined by comparing the data obtained with the normal values as seen in Table IV. All readings within the normal values are considered "normal" while all readings below or above the normal values are considered "not

normal". The summary of changes for the said variables recorded is given in Table V where both reference and experimental regimens are considered. All these proportions of changes in the blood picture were found by the t-test to be not significant which means that the administration of clindamycin for 3-7 days did not affect the normal blood picture.

T A B L E IV
Blood elements and their normal values

Variables	Normal Values
1. Hemoglobin	13-16 g. %
2. Hematocrit	42-50%
3. Platelet	100,000-350,000/cumm.
4. Neutrophils	50-75
5. Lymphocytes	20-44
6. Monocytes	2-9
7. Eosinophils	1-5
8. Basophils	0-2

T A B L E V
Distribution of subjects according to blood tests
before and after administration of clindamycin

1. HEMOGLOBIN

a. Reference Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal*	2	5	7
Not Normal**	1	4	5
Total	3	9	12

b. Experimental Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	5	4	9
Not Normal	2	8	10
Total	7	12	19*

*1 — Excluded

* — Readings within normal values in Table IV

** — Readings below or above normal values in Table IV

2. HEMATOCRIT

a. Reference Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	5	1	6
Not Normal	5	1	6
Total	10	2	12

b. Experimental Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	4	4	8
Not Normal	5	6	11
Total	9	10	19

3. PLATELETS

a. Reference Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	0	5	5
Not Normal	0	7	7
Total	0	12	12

b. Experimental Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	1	7	8
Not Normal	2	9	11
Total	3	16	19

4. NEUTROPHILS

a. Reference Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	2	5	7
Not Normal	0	5	5
Total	2	10	12

b. Experimental Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	3	8	11
Not Normal	3	5	8
Total	6	13	19

5. LYMPHOCYTES

a. Reference Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	11	0	11
Not Normal	1	0	1
Total	12	0	12

b. Experimental Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	12	4	16
Not Normal	1	2	3
Total	13	6	19

6. MONOCYTES

a. Reference Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	5	6	11
Not Normal	1	0	1
Total	6	6	12

b. Experimental Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	7	6	13
Not Normal	5	1	6
Total	12	7	19

7. EOSINOPHILS

a. Reference Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	0	3	3
Not Normal	0	9	9
Total	0	12	12

b. Experimental Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	8	10	18
Not Normal	1	0	1
Total	9	10	19

8. BASOPHILS

a. Reference Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	12	0	12
Not Normal	0	0	0
Total	12	0	12

b. Experimental Dose

Before	After		Total
	Normal	Not Normal	
Normal	19	0	19
Not Normal	0	0	0
Total	19	0	19

The efficacy of clindamycin in the treatment of falciparum malaria was assessed in terms of parasite counts (Table VII and Table VIII). All the 12 patients under reference dose (regimen 1) were cured or are clindamycin sensitive where all became blood negative on Day 6 remaining as such up to Day 28. One of the patients also had vivax malaria infection. Of

TABLE VII
Parasitemia and response to treatment with clindamycin for 7 days, (reference dose, regimen 1)
Parasitemia/mm³ of Blood (mean counts except Day 0)

Patient #	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Response to Treatment
6	952	476	241	409.5	11.5	000	000	000	000	000	000	S
10-B	233	815	976	47	572.5	000	000	000	000	000	000	S
12	2278	5148	3312	8436	1591	333	000	000	000	000	000	S
18*	298	5134	5887.5	4322.5	91	000	000	000	000	000	000	S
23-B	383	124.5	31.5	1150	253.5	30.5	000	000	000	000	000	S
24	9739	5359.5	3779.5	9566.5	79.5	000	000	000	000	000	000	S
30	847	591.5	225	165	000	000	000	000	000	000	000	S
36	41650	217.5	257	000	000	000	000	000	000	000	000	S
42	1266	1788.5	47639	11242.5	681.5	20.5	000	000	000	000	000	S
48	2542	3821	60463	4922.5	192.5	000	000	000	000	000	000	S
54	796	677	494.5	636.5	351	000	000	000	000	000	000	S
66	4485	4575.5	522000	4763.5	2273.5	000	000	000	000	000	000	S

S = Sensitive

* = Mixed infection with P.V. but only P.f. trophozoite counted and considered

the 20 patients that received the experimental dose one was dropped from the project and two had mixed infection with *P. vivax*. Seventeen or 90% of patients were cured or were clindamycin sensitive and two or 10% were R1 resistant. Nineteen patients all turned blood negative on Day 7, but on Day 28 two patients had recrudescence.

There is no difference between the parasite counts obtained in the morning from those obtained in the afternoon ($p > .05$). Both the reference and experimental regimens decreased the parasite counts significantly ($p < .05$). However, the reduction due to the experimental regimen is significantly greater than that of the reference regimen ($p < .05$).

In this particular study of clindamycin although the reduction in parasite counts brought about by the experimental dose is greater than

that of the reference dose the cure rate is much higher in the reference dose than in the experimental dose.

Of the 32 patients treated with clindamycin we have not observed a single case of side reaction particularly in the gastro-intestinal tract attributed to the drug in the form of diarrhea or colitis. No blood changes were observed secondary to clindamycin administration.

SUMMARY AND CONCLUSION

A total of 32 patients from Iwahig Penal Colony were found suffering from falciparum malaria. One became unconscious and was excluded from the project. Twelve patients received 10 mg/kg body weight (600 mg) twice daily for 7 days. Nineteen patients received 20 mg/kg body weight (1200 mg) twice daily for only 3 days intravenously. In both groups of patients

T A B L E V I I I
Parasitemia and response to treatment with clindamycin for 3 days (Experimental dose, regimen 2)
Parasitemia/mm³ of Blood (mean counts except Day 0)

Patient #	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Response to Treatment
4	440	132	176	000	42	000	000	000	000	000	000	S
5	10368	19448	32864	97935	621	506	000	000	000	000	000	S
10	6232	943	861	1204	1591	000	8.5	000	000	000	295	R1
11	10725	21545	19433	5208	1323	315	000	000	000	000	000	S
16	5461	7556.5	9091	5520	3288	72	000	000	000	000	000	S
17*(mix)	742	689	238.5	5358	000	000	000	000	000	000	000	S
22	13950	8835	6968	2175	112.5	000	000	000	000	000	000	S
23	880	860	605	152	858	000	52	000	000	000	191.5	R1
28	1856	2088	812	467.5	000	000	000	000	000	000	000	S
29	76440	44587.5	27291.5	25700	80	160	000	000	000	000	000	S
34	122598	99421	54213.5	20425	70.5	000	000	000	000	000	000	S
35	1969	1543	113.5	18	7.5	000	000	000	000	000	000	S

Patient #	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Response to Treatment
40	292	338	000	000	000	000	000	000	000	000	000	S
41	100	596	20385.5	429	28.5	000	000	000	000	000	000	S
46	23750	13300	14489.5	222.5	21345.5	000	66.5	000	000	000	000	S
47	9978	15864	867	116.5	000	000	000	000	000	000	000	S
52*(mix)	596	740	1205	638.5	17	8.5	000	000	000	000	000	S
53	126	176	133.5	49	45.5	000	000	000	000	000	000	S
64	4510	2399.5	24597	5751	16718.5	000	21	000	000	000	000	S
65	2899	21902	1016000	Patient had schizonts on Day 0 and became unconscious on Day 2. Quinine given 1M &								

* = Mixed infection with P.V.

S = Sensitive

R1 = Resistant at level R1

malaria parasites disappeared from the peripheral blood on the 5th day followed by clinical improvement. Twentynine or 93.5% of patients showed gametocytes in their blood and two or 6.5% never showed gametocytes in their blood. The gametocytes of 26% of patients disappeared before the 28th day while 68% of patients had gametocytes that persisted up to the 28th day. The two regimens have definitely proven that clindamycin is effective in the treatment of falciparum malaria, however, the drug does not not seem to possess gametocidal property.

ACKNOWLEDGEMENT

The Authors thank Upjohn Laboratories for supplying the drug as well as the encourage-

ment and inspiration they have given us; the officials of the Bureau of Prisons particularly the Iwahig Penal Colony; the personnel of Malaria Unit based at Puerto Princesa; Ms. L. Valencia, J. Atilares, A. Diaz, for their technical help; Ms. E. Tan, Ms. M. Toralbilla and Ms. E. Pangan for statistical and clerical help.

REFERENCES

1. ALECRIM, E. G. das; DOURADO, H.; ALECRIM, W.; ALBUQUERQUE, B. C.; WANSSA, E. & WANSSA, M. — Tratamento da Malaria (P. falciparum) com Clindamicina. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 23: 86-91, 1981.
2. CLYDE, D. F.; GILMAN, R. H. & MCCARTHY, V. C. — Antimalaria Effects of Clindamycin in Man. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 24: 369-370, 1975.

CABRERA, B. D.; RIVERA, D. G. & LARA, N. T. — Study on clindamycin in the treatment of falciparum malaria. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 24 (Supl. 6) (6):62-69, 1982.

3. FIELD, J. W.; SANDOSHAM, A. A. & YAP LOYFONG — The Microscopical Diagnosis of Human Malaria, Part 1, p. 73, 1963.
4. HALL, A. P.; DOBERSTYN, E. B.; NANAKORN, A.; SONKOM, P. — Falciparum Malaria Semi-Resistant to Clindamycin. *Brit. Med. J.* 1: 12-14, 1975.
5. LEWIS, CHARLES — Antiplasmodial Activity of Halogenated Lincomycin Analogues in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1967: 537-542, 1968.
6. MILLER, L. H.; GLEW, R. H.; WYLER, D. J.; HOWARD, W. A.; COLLINS, W. E.; CONTACOS, P. G. & NEVA, F. A. — Evaluation of Clindamycin in Combination with Quinine Against Multidrug-Resistant Strains of *Plasmodium falciparum*. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 23: 565-539, 1974.
7. POWERS, K. G. — Activity of Chlorinated Lincomycin Analogues Against *Plasmodium cynomolgi* in Rhesus Monkeys. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 18: 485-490, 1969.
8. POWERS, K. G. & JACOBS, R. L. — Activity of Two Chlorinated Lincomycin Analogues Against Chloroquine-Resistant Falciparum Malaria in Owl Monkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1972, pp. 49-53, 1972.
9. SCHMIDT, L. H.; HARRISON, J.; ELLISON, R. & WORCESTER, P. — The Activities of Chlorinated Lincomycin Derivatives Against Infection with *Plasmodium Cynomolgi* in Macaca Mullatta. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 21: 1-16, 1972.

Recebido para publicação em 10/11/1982.

TREATMENT OF FALCIPARUM MALARIA WITH CLINDAMYCIN

D. G. RIVERA (*), B. D. CABRERA (**) and N. T. LARA (***)

S U M M A R Y

The Authors report on the use of clindamycin in two dosage regimens to treat cases of falciparum malaria. Twenty-four patients received 300 mg clindamycin twice daily for 7 days (experimental regimen) and twelve patients were given 600 mg clindamycin twice daily for seven days (reference regimen). Five patients in the experimental regimen and three patients in the reference regimen were tested for Chloroquine resistance prior to the administration of clindamycin and were found to exhibit R-II level of resistance. Both regimens proved to be effective in the treatment and cure of falciparum cases.

I N T R O D U C T I O N

Malaria is possibly the most prevalent disease of mankind. It has been a deterrent to socio-economic development and hindered the exploitation of vast natural resources, especially in Asia. Among the technical problems impeding progress of the anti-malaria programme in Asia is the diminished sensitivity of *P. falciparum* to 4-aminoquinolines¹⁰. The first case of *P. falciparum* infection resistant to amodiaquine came to the notice of the Malaria Eradication Training Center (METC), an international institution run jointly by the WHO and the U.S. Agency for International Development, when an employee of the Malaria Eradication Service, Philippines was referred to the Center and this case was first diagnosed in February 1968¹⁵. Subsequent studies conducted in Palawan, an island province, revealed the presence of chloroquine-resistant *P. falciparum* cases. Most of the resistant cases are of the R₁ level¹⁶. The need to find an alternative effective drug for the treatment of chloroquine-resistant falciparum malaria is imperative. Results from a recent pilot study show the effectiveness of clindamycin against falciparum malaria in a 7-day therapeutic regimen¹. This current study

however was conducted to establish an optimum dosage for clindamycin when used in symptomatic malaria. Clindamycin is a semi-synthetic antibiotic produced by a chemical substitution of a 7 chlorosubstituent for the 7 (R) hydroxyl group of lincomycin, that is effective against Gram-positive bacteria and anaerobic pathogens. POWERS¹² and POWERS & JACOBS¹³ tested the effectiveness of lincomycin against plasmodium in man. MILLER et al.¹¹ evaluated the effectiveness of clindamycin in combination with quinine in patients who exhibited falciparum infections. HALL et al.⁹ showed that orally administered clindamycin had some effect on chloroquine-resistant strains in Thailand.

MATERIALS AND METHODS

The study was undertaken in the province of Palawan due to the fact that this is one of the highly endemic areas for malaria in the Philippines.

The hospital of the Iwahig Penal Colony has been the work site and the patients were inmates of the colony coming from the four sub-

(*) Director, Malaria Eradication Service, Ministry of Health, Philippines

(**) Professor of Parasitology, Institute of Public Health, University of the Philippines

(***) Malariologist, Malaria Eradication Service, Ministry of Health, Philippines

colonies, namely: Central, Sta. Lucia, Montible, and Inagawan. The inmates originated from various parts of the country and had been staying in the colony for not less than two years as reflected from the patients' history. The hospital ward where the patients were confined during the period of observation was screened and therefore the possibility of reinfection occurring while staying in the hospital may be discounted. Besides, entomological studies were conducted in the vicinity of the hospital prior to the clinical trial and the density per trap night of zoophilic *A. flavirostris* is 1.66 while the anthropophilic strain is 0.14. With this density, transmission is practically nil². The anopheline vector breeding sites were also far from the hospital site¹⁴.

The patients who participated in this trial were restricted to those whose last dose of antimalaria drugs was more than 48 hours before commencing clindamycin.

The thick blood smear test was used in diagnosing the malarial infection and in determining the number of asexual parasites per cubic millimeter of blood⁹. Parasite counts were made on each blood film by counting the parasites against leukocytes and calculating the number per mm³ by multiplying with a concurrent leukocyte count of each patient. Parasitemia was checked twice a day for the first 7 days and then on days 14, 21, 28 and optional on day 35. The patients were hospitalized for 28 days or more.

Axillary temperature was recorded in degree centigrade twice a day on the file card. The dosage regimens used were the following: 1) **Experimental regimen:** 300 mg clindamycin twice daily in two intravenous injections administered every 12 hours for 3 days; the drug (2 cc) was diluted in 50 cc of 5% dextrose solution and given intravenously and this was followed by oral route 300 mg clindamycin twice daily on the 4th up to the 7th day. 2) **Reference Regimen:** 600 mg clindamycin twice daily in two intravenous injection administered every 12 hours for 3 days; the drug (4 cc) was diluted in 100 cc of 5% dextrose solution and given intravenously followed by oral route 600 mg clindamycin twice daily on the 4th up to the 7th day.

The following auxiliary laboratory tests were done on each patient: complete white and

differential blood counts, urinalysis, hemoglobin, hematocrit, platelet count, and fecal examination.

Signs and symptoms as well as side effects of the drug were recorded daily.

Eight *P. falciparum* cases were tested on resistance to chloroquine. An arbitrary grading of level of resistance by *in-vitro* macro technique was done based on previous studies made in the country. The grading of resistance of *P. falciparum* to schizonticidal drugs by the *in-vivo* method (28 day test) was used.

S Clearance of asexual parasitemia within 7 days of initiation of treatment, without subsequent recrudescence.

RI Clearance of asexual parasitemia as in sensitivity, followed by recrudescence.

RII Marked reduction of asexual parasitemia, but no clearance.

RIII No marked reduction of asexual parasitemia.

RESULTS

Twenty-four male patients received intravenous injections (Experimental Regimen) of 300 mg clindamycin twice daily for the first 3 days and the same dose by oral route for the next four days. Initial parasitemia ranged from 160 to 71,509 trophozoites per cubic millimeter of blood (Table I). Asexual parasitemia became negative in 41.6% of the total cases under this regimen on day 6, 25% on day 5, 20.8% on day 4 and 4.2% each on days 2, 3, and 7 (Tables II, II-A). Clinical cure, based on the disappearance of fever, was observed on day 2 in 25% of the cases.

T A B L E I
Initial parasitemia in patients treated

Trophozoites/mm ³	Experimental Regimen	Reference Regimen
136 — 1,000	10	2
1001 — 5,000	8	7
5001 — 10,000	1	—
10001 — 20,000	2	1
20001 — 30,000	1	—
30001 — 40,000	1	—
40001 — 50,000	—	1
Above — 50,000	1	1
Total	24*	12**

* One case exhibited mixed infection (Patient No. 32)

** Two cases exhibited mixed infection (Patient Nos. 33 and 45)

TABLE II
PARASITEMIA AND RESPONSE TO TREATMENT WITH CLINDAMYCIN
FOR 7 DAYS (EXPERIMENTAL REGIMEN, 300 MG.)

PARASITEMIA*/mm³ of Blood

Ser. No.	Patient	No.	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Therapeutic Response
1	EAM	1	1760	1464 2612	860 172	264 198	66 NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
2	MC	2	1872	1072 702	390 312	296 374	888 518	222 148	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
3	SM	7	448	280 112	560 168	5280 264	440 88	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
4	AD	8	1440	360 72	288 72	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
5	FC	13	2047	2047 975	2730 488	2145 2925	854 122	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
6	RP	14	910	910 65	40 40	896 733	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
7	VR	19	160	160 3200	18160 3680	387 14835	28444 11223	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
8	RG	20	564	564 564	1692 940	1147 1530	NEG NEG	229 228	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
9	FG	25	620	620 155	310 NEG	NEG 297	99 NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
10	JF	26	2210	2210 2340	354 190	952 2349	1263 NEG	189 NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
11	SA	31	33074	33074 13381	1288 56350	81822 8706	518 503	429 234	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
12	NA	32	733	733 1304	14099 1304	7686 23760	332 918	212 147	NEG 48	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
13	HS	37	10630	10630 26464	40674 29351	1986 1549	790 279	46 46	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
14	UL	38	260	260 2860	106145 136256	1071 5355	52990 78856	9 10	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
15	SC	43	71509	71509 44584	9907 1272527	186999 137709	816 1615	2023 1480	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
16	AP	44	25999	25999 17680	NEG 354	3657 3996	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
17	JA	49	1313	1313 3348	3107 786	4134 2796	998 384	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
18	EP	50	6540	6540 12265	48399 18140	20824 34676	60024 3675	392 49	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
19	LL**	55	360	360 83	832 495	333 138	499 935	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
20	ML**	56	3109	3109 1349	497 497	121 696	5424 5293	22 11	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
21	RA**	58	382	382 347	69 NEG	945 472	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
22	PM	59	796	796 83	69 NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
23	LB**	61	12650	12650 8100	239000 181000	889 847	1834 2213	21 12	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
24	RE**	62	3663	3663 9095	4158 2762	7062 1550	2000 1687	3237 2531	56 12	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S

* Asexual forms of parasites only.

** Chloroquine resistant cases by in vitro test macro technique.

Twelve male patients received intravenous injections (Reference Regimen) 600 mg clindamycin twice daily for the first three days and the same dose by the oral route for the next four days. Initial parasitemia ranged from 136 to 146,705 trophozoites per cubic millimeter of

blood (Table I). Asexual parasitemia became negative in 50% of the total cases under this regimen on day 5, 25% on day 6, 8.3% on day 4 and 16.7% on day 3 (Tables III,III-A). Clinical cure, based on the disappearance of fever, was observed on day 4 in 33.3% of the cases.

TABLE II — A

Clearance of asexual parasitemia under clindamycin
Therapy for 7 Days (Experimental Regimen, 300 mg)

Day	1	2	3	4	5	6	7	Total
No.								
negative	0	1	1	5	6	10	1	24
Percentage	0	4.2	4.2	20.8	25	41.6	4.2	100
Cumulative								
percentage	0	4.2	8.4	29.2	54.2	95.8	100	—

Eight falciparum cases exhibited resistance to chloroquine by the *in vitro* test macro technique, five of which were under the experimental regimen and three under the reference regimen. All of the eight cases are clindamycin sensitive.

Of the 24 cases under the experimental regimen, 18 are with falciparum gametocytes and 77% of these still exhibited the sexual forms on day 28.

TABLE III

PARASITEMIA AND RESPONSE TO TREATMENT WITH CLINDAMYCIN
FOR 7 DAYS (STANDARD REGIMEN 600 MG)

PARASITEMIA*/mm³ of Blood

Ser. No.	Patient	No.	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Therapeutic Response
1	AC	3	14560	31840 23840	14080 7680	5568 2772	3132 928	116 116	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
2	AG	9	1014	672 840	160 32	63 126	126 NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
3	EEQ	15	136	136 364	182 2548	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
4	LL	21	1800	1800 600	300 210	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
5	RJ	27	2782	2782 1200	4387 1712	1437 4500	2357 NEG	620 NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
6	SP	33	427	427 2318	490 125	280 6024	6580 6020	630 NEG	70 NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG		S
7	MU	39	146705	146705 434580	33291 8597	590 1083	195 211	211 NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	S
8	NG	45	40571	4071 15999	1666 2880	7150 8738	284 117	NEG 123	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	V-54 V-108	S
9	PY	51	3097	1677 1222	1405 2057	3520 1058	380 94	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	S
10	JT**	57	4514	4514 740	3910 272	888 6512	33 24	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	S
11	EN**	60	1937	1937 2635	465 3503	7956 6772	336 459	38 112	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	S
12	HS**	63	2590	2590 1792	8260 7350	2232 1872	936 324	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	NEG NEG	S

* Asexual forms of parasites only.

** Chloroquine resistant cases by *in vitro* test macro technique.

V = Vivax

Of the 12 cases under the reference regimen, 10 are with falciparum gametocytes and 20% of these still exhibited the sexual forms on day 28.

Fecal examinations showed that 75% of the patients under the experimental regimen were positive for fecal parasites. The fecal parasites in these group were composed of 35.7% Hoo-

T A B L E III — A

Clearance of asexual parasitemia under clindamycin
Therapy for 7 Days (Reference Regimen, 600 mg)

Day	1	2	3	4	5	6	7	Total
No. negative	0	0	2	1	6	3	0	12
Percentage	0	0	16.7	8.3	50	25	0	100
Cummulative percentage	0	0	16.7	25	75	100	—	—

kworm, 28.6% *T. trichura*, 17.9% *Ascaris*, 10.7% *E. coli* and 7.1% *E. histolytica*.

The group under the reference regimen showed that 58% were positive for fecal parasites composed of 40% Hookworm, 33.3% *T. trichura*, 20% *Ascaris* and 6.7% *E. coli*.

Of the 36 patients treated under the Experimental and Reference Regimens, not one of them had developed diarrhea or pseudomembranous colitis contrary to findings by other Authors in their studies^{3,5,7,8}.

DISCUSSION

Malaria is possibly the most prevalent disease of mankind. It has been a deterrent to socio-economic development and hindered the exploitation of vast natural resources, especially in Asia.

An evaluation of the malaria program in the country revealed that one of the constraints is the resistance of *P. falciparum* to chloroquine. For medical workers in malarious areas, the treatment of *P. falciparum* infection has become a challenge. New drugs need to be studied in view of the growing problem of chloroquine-resistant *P. falciparum* infections⁴. In one of the studies made, the use of clindamycin against falciparum malaria proved to be effective in the treatment and cure of these cases using a dosage of 20 mg/kg body weight for 7 days. As suggested by some Authors, there is a need for further clinical trials to establish an optimum dosage for clindamycin when used in symptomatic malaria, hence this study was undertaken.

To facilitate our study of clindamycin, the medical authorities of the hospital had agreed to treat the qualified *P. falciparum* cases and mixed infections with the drug on trial using

the experimental dose of 300 mg and the reference dose of 600 mg, 3 days by intravenous route and 4 days by oral route totalling to a 7 days regimen and for 28 to 35 days of observation.

Asexual parasitemia disappeared in all the cases within 7 days. The results proved that both the experimental and the reference regimens were effective in the treatment and cure of falciparum malaria under local conditions.

It is however observed that of the 18 cases with falciparum gametocytes under the experimental regimen, 77% still exhibited the sexual forms on day 28.

Of the 10 cases with falciparum gametocytes under the reference regimen, only 20% exhibited sexual forms on day 28.

It will be interesting to find out if the sexual forms of *P. falciparum* present on day 28 are still viable or not so as to establish the capability of clindamycin in also destroying the viability of the gametocytes.

RESUMO

Tratamento da malária falciparum com clindamicina

Foram estudados dois grupos de pacientes portadores de malária por *P. falciparum* que receberam clindamicina. Ambos os grupos receberam o antibiótico durante sete dias. A um desses grupos, com 24 pacientes, foi administrada a dose de 300 mg/dia, dividida a cada 12 horas. A via endovenosa foi utilizada durante três dias e, a seguir, a via oral por mais quatro dias. Ao outro grupo, de 12 pacientes, administrou-se 600 mg/dia de clindamicina seguindo idêntico regimen do grupo anterior. Em testes de resistência à cloroquina, antes da administração de clindamicina, evidenciou-se positividade em cinco pacientes do primeiro grupo e três do segundo, a nível de R-II. Ambos os regimes provaram efetividade na cura da malária por *P. falciparum*.

ACKNOWLEDGEMENTS

The Authors wish to thank Upjohn Laboratories for the drugs and other supplies provided to carry out this trial. They wish to acknowledge with thanks also the Officials of the Bureau of Prisons especially that of the Iwahig Penal Colony for the facilities extended to them as

well as the personnel of the Malaria Unit stationed at Palawan Island, and laboratory technicians, L. Valencia, J. Atilares, and A. Diaz.

REFERENCES

1. ALECRIM, M. G.; DOURADO, H.; ALECRIM, W. D.; ALBUQUERQUE, B. C.; WANSSA, E. & WANSSA, M. C. — Treatment of falciparum malaria with clindamycin. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 23: 41-96, 1981.
2. BAISAS, F. — Plan of Operations. MEP, Phil., Vol. II, p. 29, 1963.
3. BARTLETT, J. G. — Antibiotic associated pseudo-membranous colitis. *Rev. Infect. Dis.* 1: 530-539, 1979.
4. CABRERA, B. D. & ARAMBULO III, P. V. — Malaria in the Republic of the Philippines. A review. *Acta Trop.* 34: 265-279, 1977.
5. DOWELL Jr., V. R. — Antibiotic associated colitis. *Hosp. Pract.* 14: 75-80, 1979.
6. FIELD, J. W.; SANDOSHAM, A. A. & YAP SOY FONG — The Microscopical Diagnosis of Human Malaria. Part I, p. 73, 1963.
7. GARY, D.; FREEDMAN, MARIE J. GERARD & HANS, K. URY — Clindamycin and Diarrhea. Department of Medical Method Research. *JAMA* 236: 2498-2500, 1976.
8. GIBBS, P. — Worknotes on Published cases of colitis associated with Lincomycin.
9. HALL, A. P.; DORBERSTYN, E. B. & NANAKORN, A. — *P. falciparum* malaria semiresistant to Clindamycin. *Brit. Med. J.* 2: 12-14, 1975.
10. MALARIA IN SOUTHEAST ASIA — Southeast Asian Journal of Medicine and Public Health 7 (4): 1976.
11. MILLER, L. R.; GLEW, R. H.; WYLER, D. J.; HOWARD, W. A.; COLLINS, W. E.; CONTACOS, P. G. & NEVA, F. A. — Evaluation of Clindamycin in combination with quinine against multidrug-resistant strains of *P. falciparum*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 23: 565-569, 1974.
12. POWERS, K. G. — Activity of chlorinated lincomycin analogues against *P. cynomolgi* in cheser monkeys. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 18: 485-490, 1969.
13. POWERS, K. G. & JACOBS, R. L. — Activity of two chlorinated lincomycin analogue against chloroquine-resistant falciparum malaria in owl monkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1: 49-53, 1972.
14. RUSSEL, P. F. & SANTIAGO, D. — Flight Range of Anopheles in the Philippines. *Amer. J. Trop. Med.* 14: 407-424, 1932.
15. SHUTE, G. T.; RAY, A. P. & SANGALANG, R. — Preliminary Studies on a Philippine Strain of *P. falciparum* resistant to amodiaquine. *J. Trop. Med. & Hyg.* 75: 125-133, 1972.
16. VALERA, C. & SHUTE, G. — Preliminary studies on the response of *P. falciparum* to chloroquine in the Philippines using the in-vitro technique. WHO/MAL/75.852, 1975.

Recebido para publicação em 10/11/1982.