

Avaliação *in vivo* e *in vitro* da sensibilidade do *P. falciparum* a quinino e mefloquina em área endêmica de malária na Amazônia brasileira (Peixoto de Azevedo, Estado do Mato Grosso)

Para o controle da malária, são indispensáveis o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz. A eficácia dos antimaláricos deve ser constantemente monitorizada, preferencialmente por testes *in vivo* e *in vitro*. No presente trabalho, após revisão dos mecanismos de resistência do *P. falciparum* às drogas antimaláricas, dos métodos disponíveis para a avaliação desta resistência, de sua disseminação e dinâmica, e das perspectivas de desenvolvimento de novos fármacos, são apresentados os resultados de avaliação da sensibilidade do parasita a quinino e mefloquina no município de Peixoto de Azevedo, MT, área endêmica da região Amazônica brasileira. Os pacientes foram internados em enfermaria, em local livre de transmissão, durante 14 a 28 dias, de forma a evitar reinfeção durante o período de acompanhamento. Noventa e seis pacientes foram acompanhados após tratamento com mefloquina (1g VO em dose única). Houve duas falhas terapêuticas (RI e RII), com eficácia de 97,9% (92,6% a 99,6%) ou, considerando a pior eficácia, 95,8% (89,6% a 98,8%). Tempos de clareamento parasitário pela gota espessa e pelo QBC® foram, em média 45,7h ($\pm 11,4$) e 54,9h ($\pm 17,9$), respectivamente. Trinta e três pacientes foram acompanhados durante e após tratamento com quinino (500mg VO 8/8h durante dez dias), não havendo falhas terapêuticas. A eficácia foi de 100% (87,01% a 100%) ou, considerando a pior eficácia, 97% (82,4% a 99,8%). Tempos de clareamento parasitário pela gota espessa e pelo QBC® foram, em média 58,8h ($\pm 3,6$) e 77,6h ($\pm 4,5$), respectivamente. Foram realizados 114 microtestes de sensibilidade de Rieckmann et al, dos quais 49 forneceram resultados válidos. Foi observada resistência à cloroquina em 95,6% dos isolados avaliados

***In vivo* and *in vitro* evaluation of *P. falciparum* sensitivity to quinine and mefloquine in an endemic area of the Brazilian Amazon Region (Peixoto de Azevedo, Mato Grosso State)**

Early diagnosis and effective treatment are essential tools for malaria control. The efficacy of antimalarial drugs should be monitored frequently, preferentially by *in vivo* and *in vitro* methods. This study reviews the mechanisms of *Plasmodium falciparum* resistance to antimalarial drugs, the methods for its evaluation, its dissemination and dynamics, and the perspectives for the development of new drugs. It also presents data about *Plasmodium falciparum* sensitivity to quinine and mefloquine obtained in an evaluation carried out in Peixoto de Azevedo Municipality (MT), an endemic area of the Brazilian Amazon Region. The patients were admitted to a ward for 14 to 28 days, in order to avoid reinfection in the follow-up period. The ward was located in a place without malaria transmission. Ninety-six patients were followed after treatment with mefloquine (1g PO single dose). There were two therapeutic failures (RI and RII), giving 97.9% efficacy (92.6% to 99.6%) or, if one considers the worst possible efficacy, 95.8% (89.6% to 98.8%). Parasite clearance times by thick smears and by QBC® were on average 45.7 hr. (± 11.4) and 54.9 hr. (± 17.9), respectively. Thirty-three patients were followed during and after treatment with quinine (500mg PO every 8 hours for ten days), with no therapeutic failures. The efficacy was 100% (87.01% to 100%) or, if one considers the worst possible efficacy, 97% (82.4% to 99.8%). Parasite clearance times by thick smears and by QBC® were on average 58.8 hr. (± 3.6) and 77.6 hr. (± 4.5), respectively. One hundred and fourteen Rieckmann sensitivity microtests were performed and 49 of them could be analyzed. *In vitro* chloroquine resistance was observed in 95.6% of the tested isolates (43/45). Regarding quinine, 10.6% of the tested isolates showed resistance or low

(43/45). Em relação ao quinino, 10,6% dos isolados avaliados apresentaram resistência ou baixa sensibilidade (4/38). Em relação à mefloquina, 52,4% dos isolados testados foram inibidos por baixas concentrações da droga (22/42). Foram determinadas as concentrações inibitórias para 50%, 90% e 99% dos parasitas (CI 50, CI 90 e CI 99). Para a cloroquina, foram observadas: CI 50 = 1,47 μ mol/l, CI 90 = 21,19 μ mol/l e CI 99 = 186,1 μ mol/l. Para o quinino: CI 50 = 1,13 μ mol/l, CI 90 = 8,18 μ mol/l e CI 99 = 41,11 μ mol/l. Para a mefloquina: CI 50 = 0,24 μ mol/l, CI 90 = 3,75 μ mol/l e CI 99 = 34,9 μ mol/l. Não houve correlação entre as concentrações inibitórias *in vitro* e os tempos de clareamento parasitário *in vivo*. Estes resultados demonstram considerável eficácia *in vivo* do quinino e da mefloquina nesta região da bacia Amazônica.

sensitivity (4/38). As for mefloquine, 52.4% of the tested isolates were inhibited by low concentrations of the drug (22/42). Inhibitory concentrations for 50%, 90% and 99% of the parasites were determined (IC 50, IC 90 and IC 99), with the following results: chloroquine IC 50 = 1.47 μ mol/l, IC 90 = 21.19 μ mol/l and IC 99 = 186.1 μ mol/l; quinine IC 50 = 1.13 μ mol/l, IC 90 = 8.18 μ mol/l and IC 99 = 41.11 μ mol/l; mefloquine IC 50 = 0.24 μ mol/l, IC 90 = 3.75 μ mol/l and IC 99 = 34.9 μ mol/l. There was no correlation between *in vitro* inhibitory concentrations and *in vivo* parasite clearance times. These results indicate a considerable *in vivo* efficacy of quinine and mefloquine in this region of the Amazon Basin.

Crispim Cerutti Junior

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do Título de Mestre

São Paulo, SP, Brasil, 1998.