

# EMPREGO DA ASSOCIAÇÃO SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIM \*\* NO TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOSE (BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA) \*

P. N. Pedrosa, B. Wanke e J. R. Coura

*Acentuando a necessidade da continuação das pesquisas terapêuticas em pacientes com paracoccidiodose (blastomicose sul-americana), os autores apresentam 23 pacientes submetidos a diferentes esquemas terapêuticos, sendo 14 virgens de tratamento e 9 com uso prévio de uma ou mais drogas. A associação sulfametoxazol + trimetoprim (SMZ + TMP) foi empregada em 5 pacientes virgens de tratamento e 9 sulfa-resistentes. Outros sete foram submetidos ao esquema clássico com sulfadoxina. Os pacientes que não responderam aos dois esquemas anteriores, com exceção de dois casos inicialmente graves, receberam anfotericina B. A avaliação clínica, radiológica, micológica e sorológica a longo prazo não demonstrou vantagens no emprego de SMZ + TMP em substituição aos sulfamídicos, nos pacientes virgens de tratamento. Entretanto, a associação SMZ + TMP parece ser uma opção válida nos casos sulfa-resistentes, onde teria primazia, considerando-se a toxicidade e necessidade de controle em regime hospitalar da anfotericina B. Ressaltam ainda a boa tolerância clínica e laboratorial da associação SMZ + TMP em cursos terapêuticos prolongados de até 2 anos, quando empregadas em baixas doses de manutenção.*

## INTRODUÇÃO

Desde 1940, quando Ribeiro (17) introduziu os derivados sulfamídicos na terapêutica da paracoccidiodose, nenhum outro avanço comparável foi até o momento obtido. Apesar da descoberta e emprego clínico de diversas outras drogas, entre as quais se destaca a anfotericina B, os derivados sulfamídicos permanecem como primeira escolha em seu tratamento. Através de constantes aperfeiçoamentos que os tornaram cada vez menos tóxicos e de mais fácil administração, consolidou-se o seu valor, passados mais de 30 anos (2, 8, 11, 12,

13, 16). Entretanto, são conhecidos casos de sulfa-resistência, sejam primários ou tardios, estes últimos consequentes quer a tratamento insuficiente em dose ou tempo, quer a seleção de cepas resistentes. Machado Filho e Miranda (14) referem 17 casos de sulfa-resistência em 394 tratados, e Lopes e Armond (10) 12 casos em 122 tratados com diversos derivados sulfamídicos, entre outros autores (1, 3, 4, 6, 19, 20), ressaltando o problema terapêutico destes casos. Até recentemente a única opção para estes pacientes era o emprego da anfotericina B. Numerosos autores que a empregaram (4, 9, 15, 19, 20), têm registrado re-

\* Trabalho da Disciplina de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias — Departamento de Medicina Preventiva — Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

\*\* Produto comercializado com o nome de Espectrin, gentilmente cedido pelo Laboratório Wellcome S.A. Recebido para publicação em 9-3-1974.

sultados animadores, mas alguns deles (15, 19) referem recaídas após períodos relativamente curtos. Embora nenhuma dessas recaídas possa ser imputada claramente à resistência ao antibiótico, este é de toxicidade relativamente elevada e de emprego oneroso e pouco prático, para que possa ser utilizado de rotina.

Fica claro, assim, que a terapêutica da paracoccidiodose ainda requer pesquisas continuadas à procura de uma droga mais próxima da ideal. Considerando-se que a associação sulfametoxazol + trimetoprim reúne, em proporção comprovadamente ótima, dois bloqueadores da síntese de folatos, de forma a obter um novo agente antimicrobiano mais potente que seus componentes individualmente (7, 18) justifica-se seu emprego experimental na paracoccidiodose.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes com paracoccidiodose laboratorialmente comprovada foram submetidos aos seguintes esquemas terapêuticos para fins de comparação:

- A) Associação de sulfametoxazol + trimetoprim (Espectrin, Wellcome) na dose de 50 e 10 mg/kg/gdia respectivamente, em duas tomadas, durante 4 a 6 semanas e metade da dose como manutenção a partir de então.
- B) Sulfadoxina (Fanasulf, Roche), na dose de 15 a 20 mg/kg/dia, em uma tomada, durante 5 dias, como dose de ataque, e, manutenção com a mesma dose a intervalos de 5 dias.
- C) Anfotericina B na dose total de 2 a 4 g, na dependência do peso do paciente, da gravidade da doença, da tolerância à droga e da resposta terapêutica.

Os pacientes virgens de tratamento foram medicados alternadamente com os esquemas A e B, na ordem cronológica da data de internação na enfermaria da Disciplina de Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fac. de Med. da U.F.R.J. (Pavilhão Carlos Chagas). Nos casos já comprovadamente sulfa-resistentes, foi utilizado o esquema A. Reservou-se o esquema C para os casos inicialmente graves e para os que não responderam aos esquemas anteriores.

Foram tratados 23 pacientes, sendo 14 virgens de tratamento e 9 com uso prévio de uma ou mais drogas. A idade variou entre 10 e 66 anos, sendo 20 do sexo masculino e 3 do sexo feminino. Quanto aos órgãos e sistemas lesados 2 pacientes evidenciavam apenas acometimento pulmonar, 13 apresentavam acometimento pulmonar e tegumentar, 1 pulmonar-tegumentar-hepático, 1 pulmonar-tegumentar-linfático, 4 linfático, 1 linfático-tegumentar e 1 linfático-intestinal.

A avaliação clínica, radiológica, micológica e sorológica da eficácia terapêutica foi realizada semanalmente nas primeiras 4 a 6 semanas e mensalmente enquanto durou o tratamento. A avaliação sorológica consistiu na realização de reação de fixação do complemento, conforme técnica e antígeno padronizados por Fava Netto (5). Especial atenção foi dedicada ao controle hematológico nos pacientes submetidos ao esquema A, que consistiu em: hemogramas (séries branca e vermelha), velocidade de hemossedimentação, plaquetometria e contagem de reticulócitos, antes do tratamento, semanalmente durante o primeiro mês e mensalmente a partir de então; além de mielogramas realizados antes e durante o tratamento (9ª e 30ª semanas).

Nos pacientes submetidos aos esquemas B e C, o controle da toxicidade das drogas foi feito conforme o classicamente estabelecido.

O critério para a classificação dos resultados foi o seguinte:

**BOM** — involução clínica e radiológica das lesões, negatificação dos exames micológicos e negatificação, ou manutenção do título da reação de fixação do complemento inferior a 5, por período superior a 6 meses (5).

**REGULAR** — involução clínica e radiológica das lesões, negatificação dos exames micológicos, com sorologia positiva com título da reação de fixação do complemento acima de 5.

**MAU** — os casos que não se enquadravam nos anteriores.

#### RESULTADOS

O esquema A foi utilizado 14 vezes, sendo 5 em pacientes virgens de tratamento e 9 em sulfa-resistentes (Tabelas I e II). O esquema B foi utilizado em 7 pacientes

TABELA II — Doentes sulfa-resistentes em que foi empregada a associação sulfametoxazol + trimetoprim.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Forma Clínica	Tempo de Doença	T r a t a m e n t o		
					Duração (dias)	Efeitos Cola- terais	Resultado
A.G.V.	62	M	Pulmonar Tegumentar	8 anos	773	—	Regular
A.S.	64	M	Pulmonar Tegumentar	18 anos	414	—	Bom
A.L.O.	32	M	Pulmonar Tegumentar	22 anos	760	—	Mau
R.R.	56	M	Pulmonar Tegumentar	13 anos	16	—	Mau
A.P.	21	M	Tegumentar Linfática	18 meses	300	—	Bom
J.R.A.	62	M	Pulmonar Tegumentar	1 ano	56	—	Mau
J.R.P.	58	M	Pulmonar	18 meses	306	—	Regular
J.A.	53	M	Pulmonar Hepática	13 anos	220	—	Regular
W.A.T.	48	M	Pulmonar Tegumentar	6 anos	214	—	Regular

contra em seus primórdios. Lopes e Armond (10) obtiveram dois bons resultados com a associação do trimetoprim à sulfadoxina em casos previamente sulfa-resistentes, em que houve cicatrização das lesões tegumentares e melhora do processo pulmonar acompanhada de baixa dos títulos sorológicos. Em um terceiro caso referem também negatificação sorológica, e em um quarto caso não houve qualquer melhora, vindo o paciente a falecer posteriormente. Barbosa e Vasconcelos (3) empregaram a associação sulfametoxazol + trimetoprim em 34 pacientes, referindo cura clínica das lesões num período máximo de 35 dias de tratamento. Entretanto, não fazem referência a tratamentos prévios ou associados, bem como a um acompanhamento por prazo maior que 60 dias.

Em nossa casuística, quando analisados os pacientes virgens de tratamento, a res-

posta terapêutica controlada em termos rígidos, demonstrou resultados semelhantes quando comparamos a sulfadoxina com a associação sulfametoxazol + trimetoprim. Mesmo considerando-se o pequeno número tratado, os resultados obtidos nos 5 primeiros casos de doentes virgens de tratamento submetidos à terapêutica com sulfametoxazol + trimetoprim, não foram claramente superiores, em termos de melhora clínica e laboratorial a longo prazo, de forma a justificar a continuação das experiências nesse grupo de pacientes.

A observação de 6 casos sulfa-resistentes que se beneficiaram da terapêutica com a associação sulfametoxazol + trimetoprim, evidencia mais uma vez a ação sinérgica das duas drogas. Um dos casos (A.P.) havia inclusive recebido cerca de 3g de anfotericina B por ser sulfa-resistente, apresentando franca reativação das lesões e fistu-

TABELA III — Doentes virgens de tratamento em que foi empregada a sulfadoxina.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Forma Clínica	Tempo de Doença	T r a t a m e n t o		
					Duração (dias)	Efeitos Cola- terais	Resultado
W.J.M.	48	M	Pulmonar Tegumentar	5 anos	570	—	Regular
C.A.S.	66	M	Pulmonar Tegumentar	9 meses	270	Epigas- tralgia	Bom
J.R.P.	58	M	Pulmonar	1 ano	187	—	Mau
M.I.M.	39	F	Pulmonar	3 anos	600	—	Bom
A.S.J.	54	M	Pulmonar Tegumentar	8 anos	913	—	Bom
L.P.M.	43	M	Pulmonar Tegumentar	4 meses	330	—	Regular
A.L.M.	29	M	Pulmonar Tegumentar Linfática	6 meses	60	—	Mau

lização ganglionar em vigência do antibiótico, e, quando submetido apenas à associação sulfametoxazol + trimetoprim, conseguiu-se obter a inatividade da doença que já dura mais de 2 anos. Dos 3 casos sulfam-resistentes que não responderam também à associação sulfametoxazol + trimetoprim, em apenas um (J.R.A.) pode-se confirmar uma resistência ao segundo esquema.

Deve-se considerar ainda que, tendo em vista a ação farmacológica sinérgica das drogas em associação, a experiência prévia de tratamento da paracoccidiodose com sulfamídico isoladamente mostrou que o mesmo deve ser mantido por longo prazo a fim de que se obtenha a inatividade da doença. Whitman (21), em experiência bem controlada, determinou uma tolerância satisfatória à associação de sulfametoxazol + trimetoprim administrada por tempo prolongado.

O uso prolongado da associação sulfametoxazol + trimetoprim em 14 de nossos pacientes mostrou que este esquema pode ser bem tolerado, sem necessidade de suplementação de ácido fólico e sem altera-

ções hematológicas com repercussões clínicas. Vale ressaltar ainda que em 11 casos as drogas foram utilizadas, em doses de manutenção, por mais 180 dias e em 6 deles por até 2 anos, ininterruptamente. Esses dados iniciais são animadores, ensejando uma ampliação do número de casos tratados a longo prazo, desde que seja mantida estrita vigilância sobre os possíveis efeitos deletérios para a hematopoiese ou evidências de toxicidade hepática ou renal.

Concluindo, os autores sugerem, com base nos dados apresentados, que:

- 1) Não parece haver vantagem no emprego da associação sulfametoxazol + trimetoprim nos pacientes virgens de tratamento, restando para estes ainda os derivados sulfamídicos como primeira opção, particularmente as sulfas de eliminação lenta como a sulfadoxina.
- 2) À associação sulfametoxazol + trimetoprim ficaria reservada a primazia no tratamento dos casos sulfam-resistentes.

- 3) O emprego da associação sulfametoxazol + trimetoprim a longo prazo foi bem tolerado nos casos estudados, tanto do ponto de vista clínico quanto laboratorial.
- 4) A anfotericina B permanece reservada para os casos inicialmente graves da doença ou quando há hipersensibilidade ou resistência ao tratamento sulfamídico e com SMZ + TMP.

## SUMMARY

*Three different therapeutic schedules for paracoccidioidomycosis were studied. Twenty three thoroughly investigated patients were submitted to long term treatment courses using either sulfadoxine, or sulfamethoxazol + thrimetoprim (SMZ + TMP) or Anfotericin B. Clinical, roentgenographic, mycological and serologic evaluations were extensively performed. Particular attention to possible hematopoietic abnormalities due to long term, low-dosage SMZ + TMP therapy was given. Data presented suggest that there seems to be no advantage in using SMZ + TMP in previously untreated patients, as compared to sulphadoxine alone. Otherwise sulpha-resistant patients may be successfully treated with the association SMZ + TMP. No side effects of clinical significance were observed. Emphasis is given to good tolerance observed in patients submitted to as much as two years low-dosage therapeutic courses with the association SMZ + TMP.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBOSA, W. — Blastomicose sul-americana. — Contribuição ao seu estudo no Estado de Goiás. TESE, 1968, Goiânia.
2. BARBCSA, W & DAHER, R. R. — Tratamento da blastomicose sul-americana com o RC 4-4393. Rev. Goiana Med., 12: 49-58, 1966.
3. BARBOSA, W & VASCONCELOS, W. M. de P. — Ação da sulfametoxazol associada ao trimetoprim na terapêutica da blastomicose sul-americana. Rev. Pat. Trop., 2: 329-39, 1973.
4. CUNHA, J. C. P.; SEGAL, J.; SAMPAIO, S. de A. P. & CASTRO, A. C. M. — Forma linfática-tegumentar da blastomicose sul-americana complicada com disseminação hematogênica do *Paracoccidioides brasiliensis*. Rev. Hosp. Clin., 14: 279-87, 1959.
5. FAVA NETTO, C. — Contribuição para o estudo imunológico da blastomicose de Lutz (blastomicose sul-americana). Rev. Inst. Adolfo Lutz, 21: 99-194, 1961.
6. FURTADO, T. A.; LOPES, C. F.; ALMEIDA JR., N.; MOREIRA FILHO, J. A. & PIMENTA, L. G. — Tratamento da blastomicose sul-americana pela anfotericina B. Hospital (Rio de Janeiro), 56: 1001-16, 1959.
7. HITCHINGS, G. H. & BUSHBY, S. R. M. — 5 — Benzyl — 2, 4 — diaminopyrimidines, a new class of systemic antipacterial agents. 5th. In. Congress Biochem. Moscow, p. 165, 1961.
8. HUTZLER, R. U.; AMATO NETO, V.; FAVA NETTO, C. & LEÃO, V. S. C. — Tratamento da blastomicose sul-americana com um novo sulfamídico de eliminação urinária lenta e administração semanal. Hospital (Rio de Janeiro), 66: 91-7, 1964.
9. LACAZ, C. da S. & SAMPAIO, S. de A. P. — Tratamento da blastomicose sul-americana com anfotericina B. Resultados preliminares. Rev. Paulista Med., 52: 443-50, 1958.
10. LOPES, C. F. & ARMOND, S. — Ensaio terapêutico em casos sulfa-resistentes de blastomicose sul-americana. Hospital (Rio de Janeiro), 73: 1245-55, 1968.
11. LOPES, C. F. & FAVA NETTO, C. — Controle sorológico no tratamento da blastomicose sul-americana por sulfamida administrada uma vez por semana. Hospital (Rio de Janeiro), 70: 299-308, 1966.

12. LOPES, C. F.; FURTADO, T. A.; CISPALPINO, S. O. & HERMETO, A. — Tratamento da blastomicose sul-americana por sulfamida administrada uma vez por semana. "Follow-up" de 2 a 3 anos. Hospital (Rio de Janeiro), 70: 285-97, 1966.
13. LOPES, C. F.; FURTADO, T. A. & HERMETO, A. — Tratamento da blastomicose sul-americana com uma sulfamida administrável em doses semanais Hospital (Rio de Janeiro), 65: 495-535, 1964.
14. MACHADO FILHO, J. & MIRANDA J. L. — Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 394 casos consecutivos. Hospital (Rio de Janeiro), 60: 375-412, 1961.
15. MIRANDA, J. L. & MACHADO FILHO, J. — Considerações em torno da blastomicose sul-americana. Sobre a ação da anfotericina B. Hospital (Rio de Janeiro), 56: 93-115, 1959.
16. PASSOS FILHO, M. C. da R. — Tratamento da blastomicose sul-americana de localização pulmonar, com uma sulfamida administrável em doses semanais. Hospital (Rio de Janeiro), 76: 847-56, 1969.
17. RIBEIRO, D. O. — Nova terapêutica para a blastomicose. Publ. Méd. (São Paulo), 12: 36-54, 1940.
18. ROTH, B.; FALCO, E. A. & HITCHINGS, G. H. — 5 — Benzyl — 2, 4 — diaminopyrimidines as antibacterial agents. I — Synthesis and antibacterial activity in vitro. J. Med. Pharm. Chem., 5: 1103, 1961.
19. SAMPAIO, S. da A. P. — Tratamento da blastomicose sul-americana com anfotericina B. São Paulo, TESE, 1960.
20. VERONESI, R.; ALBUQUERQUE, F. J. M.; DEL NEGRO, G.; SAMPAIO, S. da A. P. FERREIRA, J. M. & MEIRA, D. A. — Resultados terapêuticos obtidos com o emprego da anfotericina B em formas superficiais e profundas da blastomicose sul-americana. Rev. Hosp. Clín., 14: 231-48, 1959.
21. WHITMAN, E. N. — Effects in man of prolonged administration of trimethoprim and sulfisoxazole. Postgraduate Med. J., Supplement V. 45 (nov): 46-51, 1969.