

AÇÃO DA SULFAMETOXAZOL ASSOCIADA AO TRIMETOPRIM * NA TERAPÊUTICA DA BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA **

WILLIAM BARBOSA *** WANDERLEY MONTENEGRO DE PITALUGA
VASCONCELOS ****

RESUMO

Associação de Sulfametoxazol e Trimetoprim foi empregada no tratamento de 34 pacientes com várias formas clínicas de Blastomicose Sul Americana. Os pacientes foram controlados por 60 dias e obtiveram excelente recuperação, curando suas lesões num período máximo de 35 dias de tratamento. Não foram observadas reações secundárias ou efeitos indesejáveis com esta terapêutica.

INTRODUÇÃO

O tratamento da Blastomicose Sul Americana continua, ainda, sendo objeto de interesse para todos aqueles que lidam com a doença, face aos reiterados fracassos ocorrentes com qualquer dos medicamentos até hoje usados.

É inegável que a introdução da sulfamidoterapia por Ribeiro (24) abriu uma nova perspectiva na evolução destes casos. A síntese de novos fármacos da mesma li-

nha, alguns de eliminação rápida (5,7,11,12,16,21,23), que tiveram na sulfadiazine um dos seus melhores representantes a nosso ver e, logo, os sulfamídicos de ação semi-lenta, lenta ou ultra-lenta (1, 2,3,4,7,8,9,10,13,14,15,18,19,20;22,25;26) que, sem dúvida, tiveram no "Fana-sulf" o mais importante representante foram todos eles, sem dúvida, responsáveis por um grande avanço na terapêutica desta doença. Todavia, seja pela intermitência de seu uso, seja pela falta adequada de continuidade ou por condição própria de células do fungo, em alguns casos estes medicamentos têm sido ineficazes, observando-se, então, os casos de resistência. (1,16,6)

Um de nós mesmos, há cinco anos, fazia afirmação, ainda atual, de que era imperiosa a necessidade de se procurar novos fármacos com a intenção de curar esta grave enfermidade. (1)

* Produto comercializado com o nome de Espectrim, gentilmente cedido pelo Laboratório Wellcome.

** Trabalho do Instituto de Patologia Tropical (IPT) da UFGO.

*** Prof. Titular de Parasitologia e Medicina Tropical do IPT-UFGO.

**** Prof. Assistente do Depto. de Medicina Tropical do IPT-UFGO.

Os resultados que obtivemos com sulfas de ação prolongada como o Ro 4/4393 (*) foram de entusiasmante. (2) Mantivemos controlados vários pacientes durante 3 ou 4 anos. Atualmente, ainda acompanhamos um paciente, aparentemente, curado com aquela medicação.

Porém, alguns tornaram-se "resistentes" necessitando de doses crescentes para seu controle.

A celeuma em torno da possível síndrome de sensibilização, com vasculite generalizada nos refreava um pouco; ademais, a dosagem de controle, um único comprimido semanal, parecia aos doentes simbólico e alguns, talvez a maioria, abandonava precocemente, a terapêutica.

Depois tivemos a experiência, muito interessante, com o uso de um sulfamídico de eliminação menos retardada, o BT-402. (3) que não veio a ser comercializado mas que durante seu uso mostrou a sua potencialidade de controlar os sintomas da doença. Também com este fármaco observamos recidivas após o abandono do tratamento.

Em casos severos, e com resistência às sulfas, preconizávamos a Anfotericina B, mas foram tantos os insucessos relacionados às complicações, com este antibiótico, que o abolimos de vez de nosso receituário. Daí ficarmos restritos aos sulfamídicos e em alguns casos, ansiosos para dispor de alguma coisa mais, capaz de agir, pelo menos, na fase inicial do tratamento.

Um grande e novo caminho surgiu com o advento da associação de sulfamídicos de ação lenta à pirimetamina e logo à seu derivado menos tóxico o Tri-

metoprim, que associado a um sulfamídico de ação lenta, o Sulfametoxazol, se constitui em uma associação de amplíssimo espectro em patologia tropical — com a qual tivemos longa experiência na terapêutica da Malária humana, na Toxoplasmose e em numerosas infecções bacterianas cujos resultados nos induziram a estender esta experiência à terapêutica da Blastomicose sul americana. Esta pesquisa terapêutica não foi feita com a intenção única de experimentar mais uma droga, ou porque não tivéssemos observado reações indesejáveis, em centenas de pacientes em que a aplicamos, anteriormente, mas, o seu emprego se deveu ao possível mecanismo de ação, que, baseando-se numa intervenção sequencial do metabolismo do parasito, primeiro através da sulfa, como antagonista do ácido paraminobenzoico e, em seguida, pelo Trimetoprim bloqueando enzimaticamente a transformação do ácido de hidrofólico em ácido tetrahidrofólico, sugeria uma potente ação anti-micótica.

Esta interferência sinérgica parecia poder potencializar o efeito desta associação, e, em consequência, os resultados deveriam ser mais rápidos. Foi pensando assim que partimos para uma investigação clínico-terapêutica na B.S.A. da qual, neste trabalho, apresentamos os resultados preliminares.

MATERIAL E MÉTODOS

A investigação clínico-terapêutica com associação sulfametoxazol + trimetoprim foi feita em 33 pacientes de Blastomicose sul americana, com as seguintes

formas clínicas, segundo classificação de um de nós (1): linfático tegumentar 15 casos; linfático visceral 2 casos; linfático tegumentar visceral 14 casos; localizada tegumentar 1 caso; tegumentar visceral 1 caso. 25 pacientes eram do sexo masculino e 8 do sexo feminino.

Na oportunidade, cogitamos de verificar o experimento pelo período, de apenas, 60 dias. Completaram este período de observação internados, 20 pacientes metade deste tempo, 1 paciente; mais da metade, 7 pacientes e menos da metade, 6 pacientes; porém, todos foram controlados, ao menos, por 60 dias ambulatorialmente.

Todos os pacientes tiveram confirmação do diagnóstico pelo encontro do parasito, ao exame direto ou histopatológico.

A duração da doença variou de 3 a 73 meses. Em um caso foi apenas de 20 dias (sic). Todos estes dados encontram-se representados na Tabela I.

Esquema terapêutico, único, foi empregado em todos os pacientes acima de 20 quilos, metade da dose do referido esquema neste caso, e constou de: do 1.º ao 20.º dia 3 comprimidos duas vezes ao dia; do 21.º ao 40.º dia 2 comprimidos duas vezes ao dia; do 41.º ao 60.º dia 1 comprimido duas vezes ao dia. Cada comprimido continha Sulfametoxazol 400 mg e Trimetoprim 80 mg.

O controle dos pacientes se baseou em exame clínico, no ato da internação, e depois repetido diariamente por um de nós, (W. M.P.V.). Este foi o parâmetro principal para o controle de cura.

Além disso, controlamos os pacientes através de exames laboratoriais específicos como: reação fixação de complemento quantitativo e imuno-precipitação em gel (Ouchterlony) e crossing-over imuno-eletroforese, feitos quinzenalmente. Outros exames foram realizados periodicamente a fim de avaliar, indiretamente, os resultados da terapêutica bem como possíveis reações secundárias: hemograma completo, eletroforese das proteínas séricas, exame de urina (elementos anormais e sedimento) e dosagem de T.G.P. e T.G.O.

As alterações passíveis de controle radiológico foram verificadas. Os pacientes não sofreram qualquer seleção. Todos os pacientes de B.S.A. internados, durante o período, compreendido entre o início do experimento até hoje, vêm seguindo o esquema.

O critério relativo ao controle dos resultados foi o habitual na clínica neste tipo de experimento: a) consideramos excelente aquele caso no qual ocorreu regressão total das lesões quer tegumentares, linfático, ou viscerais no tempo médio de 20 dias; b) resultado ótimo quando idêntico ao anterior, mas no período médio de 35 dias; c) bom, em período médio de 90 dias; d) regular, quando alguma atividade pôde ser percebida e, e) mau quando não havia nenhum resultado evidente.

RESULTADOS

Do ponto de vista clínico, com a associação empregada obtivemos resultados, todos eles, catalogáveis, entre excelente e óti-

TABELA I
PACIENTES TRATADOS COM SULFAMETOXAZOL ASSOCIADO AO TRIMETOPRIM
DADOS SINÓPTICOS

Ordem	Prontuário	Profissão	Idade	Sexo	Forma Clínica	Tempo/doença em meses	Duração da internação	Resultados
01.	99.772	Lavrador	31	Masc.	L.T.	6	60 dias	ótimo
02.	117.879	Lavrador	34	Masc.	L.T.	11	30 dias	Excelente
03.	118.230	Lavrador	68	Masc.	L.T.	6	27 dias	Excelente
04.	117.006	Doméstica	45	Fem.	L.T.	15	60 dias	ótimo
05.	112.537	Doméstica	35	Fem.	L.T.	18	48 dias	ótimo
06.	113.605	Lavrador	64	Masc.	L.T.	24	60 dias	ótimo
07.	117.066	Lavrador	54	Masc.	L.T.	7	45 dias	ótimo
08.	111.551	Doméstica	29	Fem.	L.T.	10	60 dias	ótimo
09.	65.845	Lavrador	28	Masc.	L.T.	70	34 dias	Excelente
10.	111.602	Lavrador	18	Masc.	L.T.	3	60 dias	ótimo
11.	103.977	Estudante	15	Masc.	L.T.	20d.	33 dias	Excelente
12.	95.945	Carpinteiro	39	Masc.	L.T.	18	35 dias	Excelente
13.	112.256	Lavrador	32	Masc.	L.T.	72	60 dias	ótimo
14.	70.159	Doméstica	12	Fem.	L.T.	12	60 dias	ótimo
15.	121.919	Lavrador	60	Masc.	L.T.	24	60 dias	ótimo
16.	122.671	Doméstica	16	Fem.	L.V.(P)	12	18 dias	Excelente
17.	112.237	Doméstica	42	Fem.	L.V.(P)	10	60 dias	ótimo
18.	116.839	Motorista	43	Masc.	T.V.(P)	13	13 dias	óbito
19.	112.608	Vend. Ambul.	52	Masc.	L.T.V.(P)	6	60 dias	ótimo
20.	112.186	Lavrador	46	Masc.	L.T.V.(P)	8	60 dias	ótimo
21.	99.669	Menor	12	Masc.	L.T.V.(P)	4	60 dias	ótimo
22.	115.246	Doméstica	40	Fem.	L.T.V.(P)	24	60 dias	ótimo
23.	65.845	Lavrador	23	Masc.	L.T.V.(P)	70	23 dias	Excelente
24.	28.687	Lavrador	63	Masc.	L.T.V.(P)	12	60 dias	ótimo
25.	71.862	Lavrador	38	Masc.	L.T.V.(P)	30	60 dias	ótimo
26.	116.582	Lavrador	57	Masc.	L.T.V.	4	60 dias	ótimo
27.	121.296	Lavrador	47	Masc.	L.T.V.(P)	36	18 dias	Excelente
28.	3.026	Lavrador	43	Masc.	L.T.V.(P)	120	44 dias	ótimo
29.	117.683	Lavrador	47	Masc.	L.T.V.(P)	48	60 dias	ótimo
30.	60.616	Motorista	41	Masc.	L.T.V.(P)	24	13 dias	Excelente
31.	120.374	Lavrador	34	Masc.	L.T.V.(I)	8	34 dias	Excelente
32.	122.381	Lavrador	32	Masc.	L.T.V.(P)	36	60 dias	ótimo
33.	17.587	Doméstica	31	Fem.	T.	72	60 dias	ótimo

mos. Nenhum para-efeito foi observado clínica ou laboratorialmente. Chamou-nos a atenção, a rapidez da resposta ao medicamento (Figs. 1, 2, 3, 4, 5).

Do ponto de vista laboratorial, pari-passu a melhora clínica, foram observadas muito poucas modificações do ponto de vista imunológico. Tanto as imunopre-

cipitinas quanto a reação de fixação de complemento, mantiveram-se durante os 60 dias de observação, mais ou menos nos mesmos níveis. Verificaram-se apenas, na eletroforese de proteínas discretas alterações, com diminuição dos valores de alfa 1 e alfa 2 e, menos sensivelmente, de gamaglobulina.

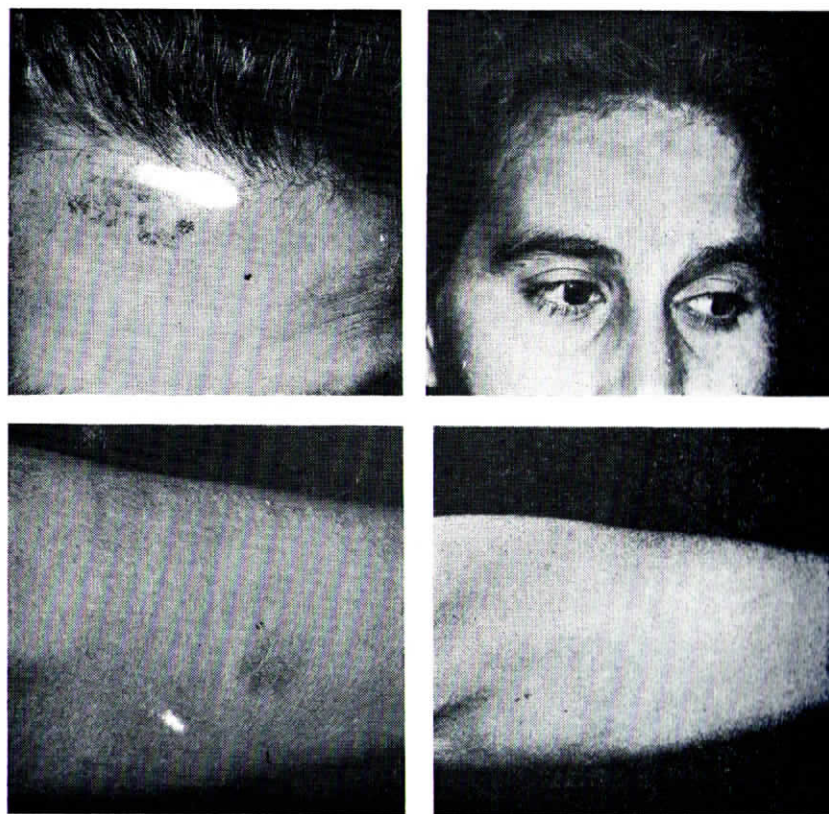


FIG. 1 — Evolução de Lesões úlcera-crostosa do crâneo e infiltrativa do antebraço, controle de 40 dias. Paciente sem tratamento anterior.

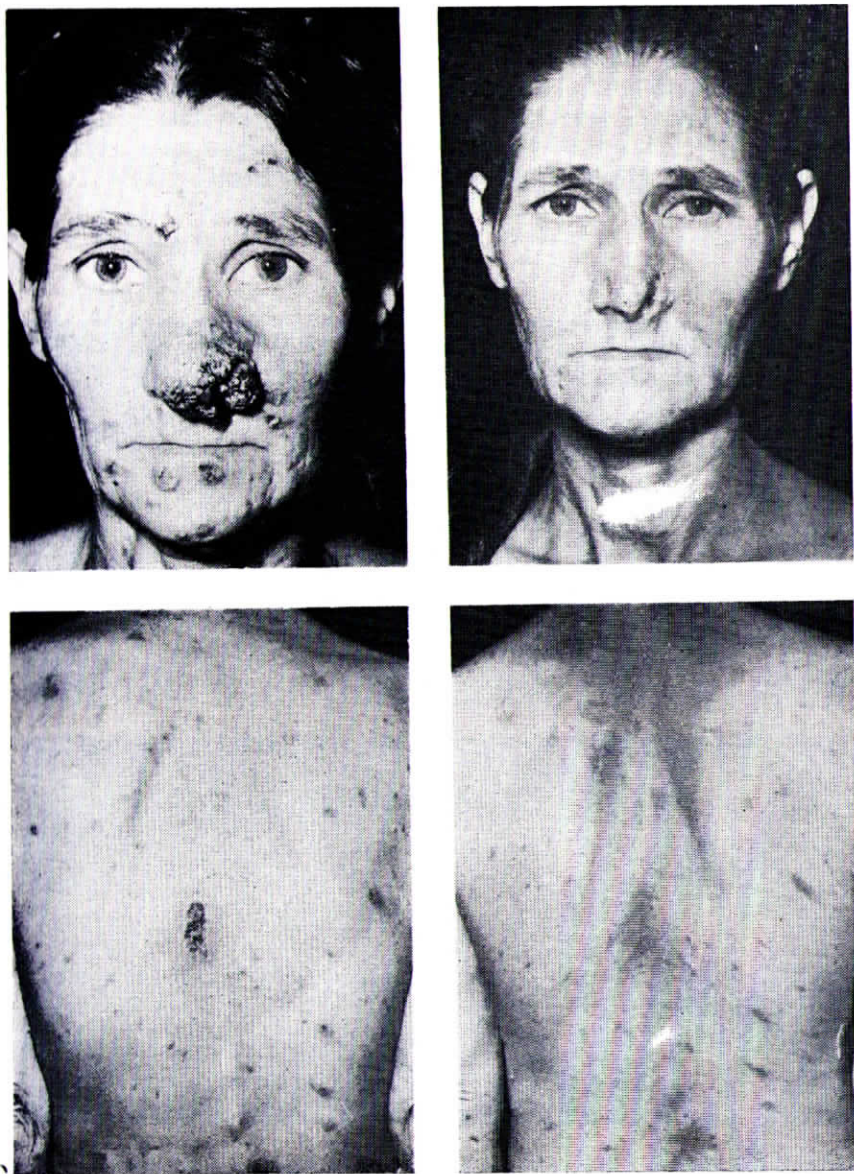


FIG 2. — Resposta da forma disseminada aguda em curto prazo, observar a fibrose cicatricial.



FIG. 3 — Resposta excelente em uma recaída de B.S.A., forma disseminada grave, que apresenta "resistência" ao sulfamídico, isoladamente.

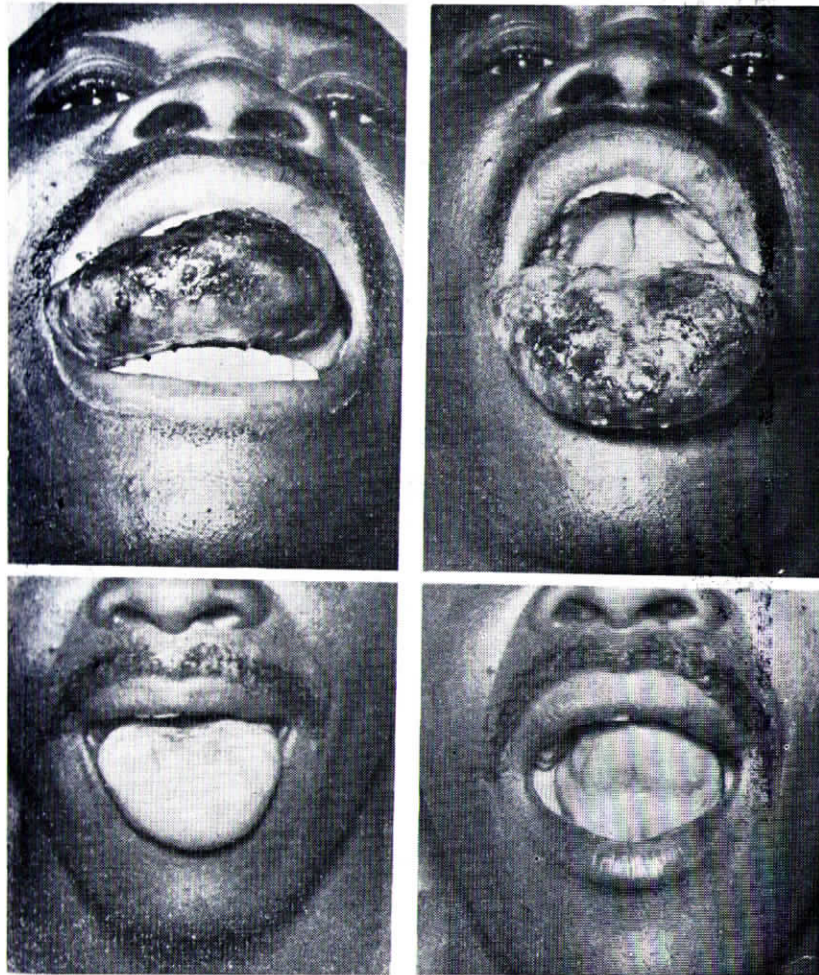


FIG. 4 — Grave lesão ulcerada com acentuado edema de língua, evoluindo em 2 meses. Doença inicial.

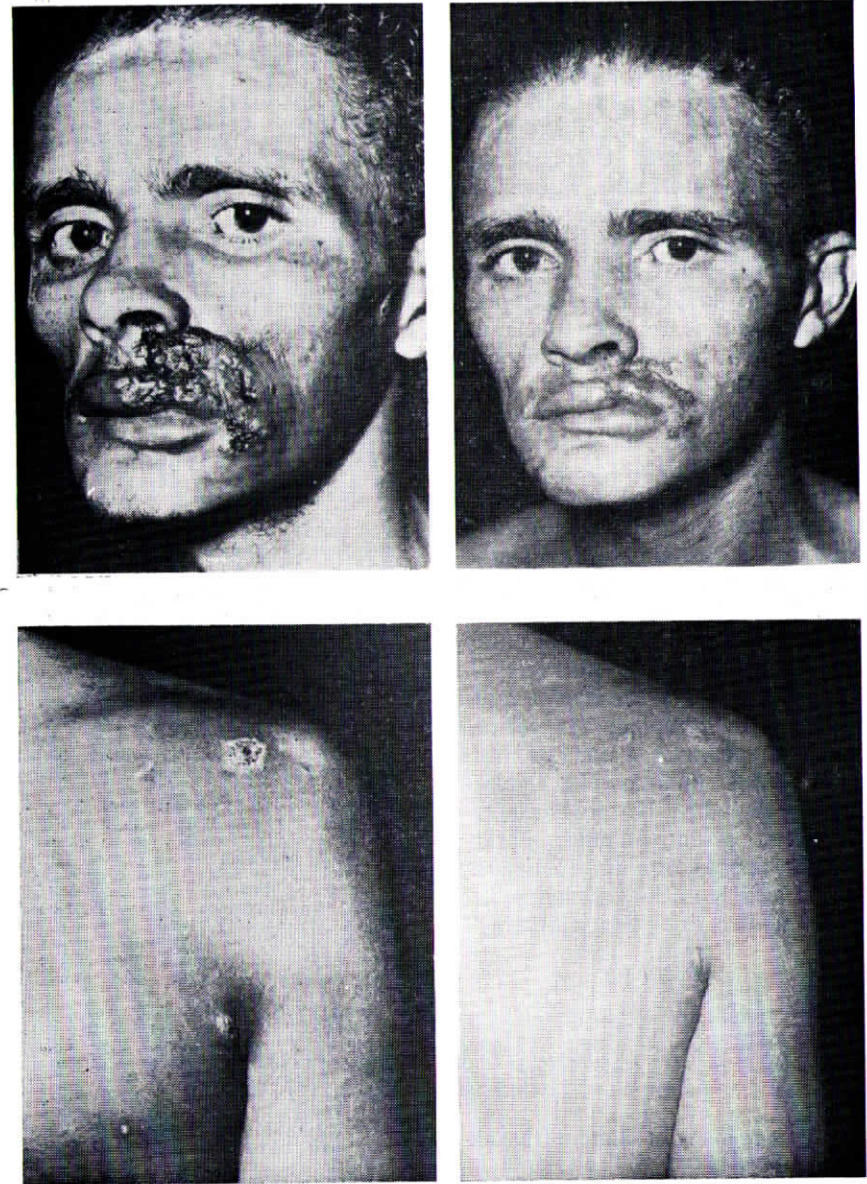


FIG 5 — Lesão úlcero crostosa de face com disseminação hematogênica com regressão das lesões primárias e metastáticas.

COMENTARIOS

A impressão obtida neste experimento é de que, provavelmente, a associação de Sulfametoxazol + Trimetoprim é a melhor terapêutica, até agora, empregada na fase de ataque na Blastomicose Sul Americana. Como já antecipamos, é notável a rapidez de ação do medicamento, e a possibilidade de seu emprego por via parenteral, sem dúvida, o coloca entre uma das armas mais importantes atualmente disponíveis na terapêutica da Blastomicose Sul Americana.

O curto período de tempo de observação veio demonstrar que o melhor parâmetro para avaliação dos resultados terapêuticos nesse tipo de controle clínico: a melhora do estado geral, o ganho de peso, a cicatrização e regressão das lesões. Pois, como já dissemos, não foram observadas alterações imunológicas notáveis — as reações de precipitação e de fixação de complemento permaneceram positivas e com os mesmos títulos, quando não, ligeiramente elevadas. No perfil eletroforético, evolutivamente, observou-se apenas diminuição discreta de alfa 1 e alfa 2 e menos, intensamente, de gama globulina.

SUMMARY

EFFECTS OF AN ASSOCIATION OF SULFORMETHOXINE AND TRIMETHOPRIM IN THE TREATMENT OF SOUTH AMERICAN BLASTOMICOSIS

An association of Sulfamethoxine and Trimethoprim was employed in the treatment of 34 patients with various clinical forms of South American blastomycosis. The patients were kept under control for a period of 60 days. Excellent results were obtain-

ed with cicatrization of the lesions within 35 days after the onset of treatment. No untoward effects from this therapy were observed.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBOSA, W. — Blastomicose Sul-Americana — Contribuição ao seu estudo no Estado de Goiás, Tese. Imprensa Universitária, 1968.
2. BARBOSA, W.; & DAHER, R.R. — Tratamento da blastomicose sul-americana com o RO 4/4393 — Rev. Goiana Med. 12:49, 1966.
3. BARBOSA, W.; CEZARINO NETO, J.B.; SOUZA, M. do C.M. de & MACHADO A. de J. — Experiência preliminar com 2-sulfanilamido-5-alquilpirimidina BT 402, nova sulfamida eficaz na terapêutica da blastomicose sul-americana — 3º Congr. Soc. Brasil. Med. trop. Bahia, janeiro 1967.
4. CAMPOS, E.C. — A propósito de um caso de Micose de Lutz de localização genital e de seu tratamento com sulfameto-xipiridazina. Rev. da A.M.R.G.S. 3:1959.
5. FREIRE, A.; PELLEGRINO, J. — Ação de sulfamida e derivados no "P. brasiliensis". An. Brasil. dermat. sifil. 21: 270, 1946.
6. FURTADO, T.A. — Localização ganglionares da blastomicose brasileira — J. bras. Med. 6:531, 1962
7. Tratamento da blastomicose brasileira. J. bras. Med. 6:531f 1962.
8. GONÇALVES, A.P. — Tratamento da blastomicose sul-americana pelo sulfameto-xipiridazina — O hospital, 56:747, 1959.
9. HUTZLER, R.U.; AMATO NETO, V.; FAVA NETTO, C. & CARNEIRO LEÃO, V.S. — Tratamento da blastomicose sul-americana com um novo sulfamídico de eliminação urinária lenta e administração semanal. O hospital, 66: 109, 1964.
10. LACAZ, C. da S.; & MINAMI, P.A. — Ação "in vitro" da sulfamida RO 4/4393 sobre o Paracoccidioides brasiliensis. O Hospital, 64:603, 1963.
11. LIMA, F.O. — Sobre um caso de blastomicose (granuloma paracoccidioidico) curado pela sulfamida — An. Paulista Med. Cir. 44: 51, 1942.
12. LIMA, F.X.P. — Contribuição no estudo clínico e terapêutico da blastomicose sul-americana. — Tese, São Paulo, 1952.
13. LOPES, C.F.; FURTADO, T.A. & HERMETO, A. — Tratamento da blastomicose sul-americana com uma sulfamida ministrável em doses semanais. — O Hospital, 65: 495, 1964.
14. MACHADO FILHO, J. & MIRANDA, J. LISBOA — Sobre a ação da sulfameto-xipiridazina na blastomicose sul-americana. Rev. Bras. Med. 16:168, 1959.
15. — Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 394 casos, consecutivos. O Hospital, 60: 375, 1961.
16. MIRANDA, J. LISBOA & MACHADO FILHO, J. — Considerações em

- torno da blastomicose sul-americana. O Hospital. 56:93, 1959.
17. NEGRONI, R.; BARBOSA, W.; KOMMA, M.D. & MACHADO, O.P. — Estudo preliminar com 2-(4'-tiazolil) benzimidazol quimioterápico ativo "in vitro" contra fungos patogênicos do homem. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 10:113-117, 1968.
18. NOHMI, N. — Doença de Lutz tratada pela sulfameto-xipiridazina. O Hospital. 56:93, 1959.
19. — Comunicação. — 3.º Congr. Soc. bras. Med. Trop. — Bahia, 1967.
20. NOHMI, N.; CHAPADEIRO, E.; & MOREIRA, F. — Tratamento da doença de Lutz pela associação da N' (4-sopropoxi-zenzol) — amino-benzeno-sulfamida com a N' (4 metil-pirimidil) - (2)-p-amino-benzeno-sulfamida. — Nota preliminar — O hospital. 58: 1.119, 1960.
21. NOVA, R. da; — Formas otorinolaringológicas das blastomicoses. — 1.º Congr. sudamericano otorrin. 1: 283, 1940.
22. PASSOS FILHO, M.C. da R. & NAHAS, L. — Tratamento da blastomicose sul-americana, de localização pulmonar, pela 6-sulfanilamido 2,4-dimetil-pirimidina. — Aspectos do diagnóstico e da evolução clínica. — O Hospital, 55: 237, 1959.
23. PELLEGRINO, J. — Ação "in vitro" da sulfanilamida sobre o desenvolvimento do Paracoccidioides brasiliensis, Almeida, 1929. — II reun. Anual Dermat. Sifil. Brasil, 75, 1947.
24. RIBEIRO, D.O. — Nova terapêutica para a blastomicose — Publ. Med. Med. 12:36, 1940.
25. Tratamento da Blastomicose pelo derivado acetilado da sulfamida — Rev. Paulista Med. e Cir. 20:39, 1942.
26. Estado atual do tratamento sulfanilamídico da blastomicose — Rev. Paulista Med. Circ. 23:26, 1943.