

TRATAMENTO DA NEUROTOXOPLASMOSE COM A ASSOCIAÇÃO SULFAMETOXAZOIL-TRIMETOPRIM

RELATO DE 10 CASOS

JOSÉ PAULO SMITH NÓBREGA *

RESUMO — É crescente a incidência da neurotoxoplasmose em virtude do alastramento da AIDS. Seu tratamento, em geral, mostra bons resultados com a associação sulfadiazina-pirimetamina. Neste estudo são apresentados os resultados obtidos com a associação sulfametoxazol-trimetoprim. Conclui-se que ambos os esquemas apresentam resultados superponíveis.

RESUMO — É crescente a incidência da neurotoxoplasmose em virtude do alastramento da AIDS. Seu tratamento, em geral, mostra bons resultados com a associação sulfadiazina-pirimetamina. Neste estudo são apresentados os resultados obtidos com a associação sulfametoxazol-trimetoprim. Conclui-se que ambos os esquemas apresentam resultados superponíveis. **Treatment of toxoplasmosis of the central nervous system with the combination sulfamethoxazole-trimethoprim: report of 10 cases**

SUMMARY — Toxoplasmosis is the most frequent parasitic infection of the CNS in the immunocompromised host. When promptly treated with the sulfadiazine-pyrimethamine combination patients with cerebral toxoplasmosis characteristically respond with clear clinical and CT improvement within 1-2 weeks. We report the results achieved with the combination sulfamethoxazole-trimethoprim, and conclude that both combinations have similar effects in the treatment of CNS toxoplasmosis.

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) pelo *Toxoplasma gondii* (T. gondii) é raro no indivíduo imunocompetente. A quase totalidade dos casos relatados de neurotoxoplasmose (NT) ocorria, até recentemente, em pacientes imunocomprometidos, com alterações da imunidade celular, neoplasias (especialmente leucemias e linfomas) ou submetidos a transplantes de órgãos 3,5-7,14-18,21,26,27,29. Com o surgimento da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) ocorreu aumento significativo no número de casos de NT, a ponto de constituir-se na infecção oportunista que mais frequentemente acomete o SNC na AIDS, respondendo por cerca de 10-15% das complicações neurológicas nesta doença 4,19,22-25,28. Fato relevante em relação à NT é a excelente resposta terapêutica observada na maioria dos casos. O esquema terapêutico de escolha é a associação sulfonamida-2,4-diaminopirimidina, a sulfadiazina e a pirimetamina sendo, respectivamente, as drogas mais utilizadas. O resultado do tratamento costuma ser precoce e bom, evidências clínicas e radiológicas de melhora surgindo no máximo em 15 dias após seu início. A eficácia da associação sulfadiazina-pirimetamina é aceita universalmente 9,20,30. A associação sulfonamida-2,4-diaminopirimidina também se concretiza com o uso da associação sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP), a qual apresenta mecanismo de ação semelhante ao da associação sulfadiazina-pirimetamina e, portanto, deve também agir contra o T. gondii. Os resultados isolados relatados na literatura são discordantes, existindo grande resistência ao seu emprego na NT 1,2,8,10,11,13.

A finalidade deste estudo é apresentar nossa experiência na utilização da associação SMZ-TMP no tratamento da neurotoxoplasmose.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados 10 pacientes acompanhados pessoalmente pelo autor. O diagnóstico de NT baseou-se no quadro clínico e nos dados fornecidos pelos exames complementares, tomografia computadorizada cerebral (TC), líquido cefalorraqueano (LCR) e sorologia espe-

Centro de Investigações em Neurologia, Divisão de Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Doutor em Neurologia.

Dr. José Paulo Smith Nóbrega — Alameda Casa Branca 844 - 01408 São Paulo SP - Brasil.

cífica. Todos os pacientes eram portadores de AIDS. Os dados de identificação, assim como o tempo de doença, encontram-se na Tabela 1.

Todos os pacientes foram tratados com a associação SMZ-TMP na dose de 2400 mg/dia de SMZ e 480 mg/dia de TMP, em três tomadas por via oral ou intravenosa, na dependência das condições clínicas de cada paciente. Corticóide, especificamente a dexametasona, só foi utilizado por curto período naqueles pacientes em que o edema perilesional era importante, com repercussões clínicas.

Caso	Sexo	Idade	Cor	Tempo doença
1	M	39	B	?
2	M	32	B	90
3	M	24	B	7
4	F	44	B	60
5	M	31	B	1
6	F	28	B	7
7	M	37	B	60
8	M	44	B	60
9	F	28	N	5
10	F	37	B	?

*Tabela 1 — Dados de identificação e tempo de doença (em dias).
M, masculino; F, feminino; B, branco; N, negro; Idade, em anos; ?, ignorado.*

Todos os pacientes foram submetidos periodicamente a avaliação laboratorial com a finalidade de detectar eventuais intercorrências relacionadas ao uso da associação SMZ-TMP, com especial atenção à crase sanguínea; também foram submetidos a avaliação clínica diária assim como aos exames de TC e LCR, com a finalidade de acompanhar o curso do tratamento.

Após a alta hospitalar os pacientes foram mantidos com a mesma associação, porém em doses menores, 1600 mg/dia de SMZ e 320 mg/dia de TMP, em duas tomadas por via oral. Periodicamente foram submetidos a avaliação clínica e por exames complementares.

RESULTADOS

Melhora clínica foi observada em 8 pacientes e melhora tomográfica, em 9; a melhora foi verificada, no máximo, em 15 dias. Ocorreu, 1 óbito nesta fase de tratamento. Durante a fase de seguimento ambulatorial ocorreram 3 óbitos por intercorrências clínicas decorrentes da AIDS e não relacionadas à NT.

O paciente que havia apresentado melhora tomográfica na ausência de melhora clínica faleceu; submetido a exame anátomo-patológico, constatou-se resolução da toxoplasmose e existência concomitante de encefalopatia pelo HIV, fato este que justificou a falta de melhora clínica.

Não foram observadas intercorrências clínicas e laboratoriais relacionadas à utilização de ambas as drogas.

Os resultados do tratamento, os óbitos ocorridos e o tempo de seguimento encontram-se relacionados na Tabela 2. Na figura 1 são mostrados aspectos tomográficos do paciente 6, pré e pós 15 dias de tratamento.

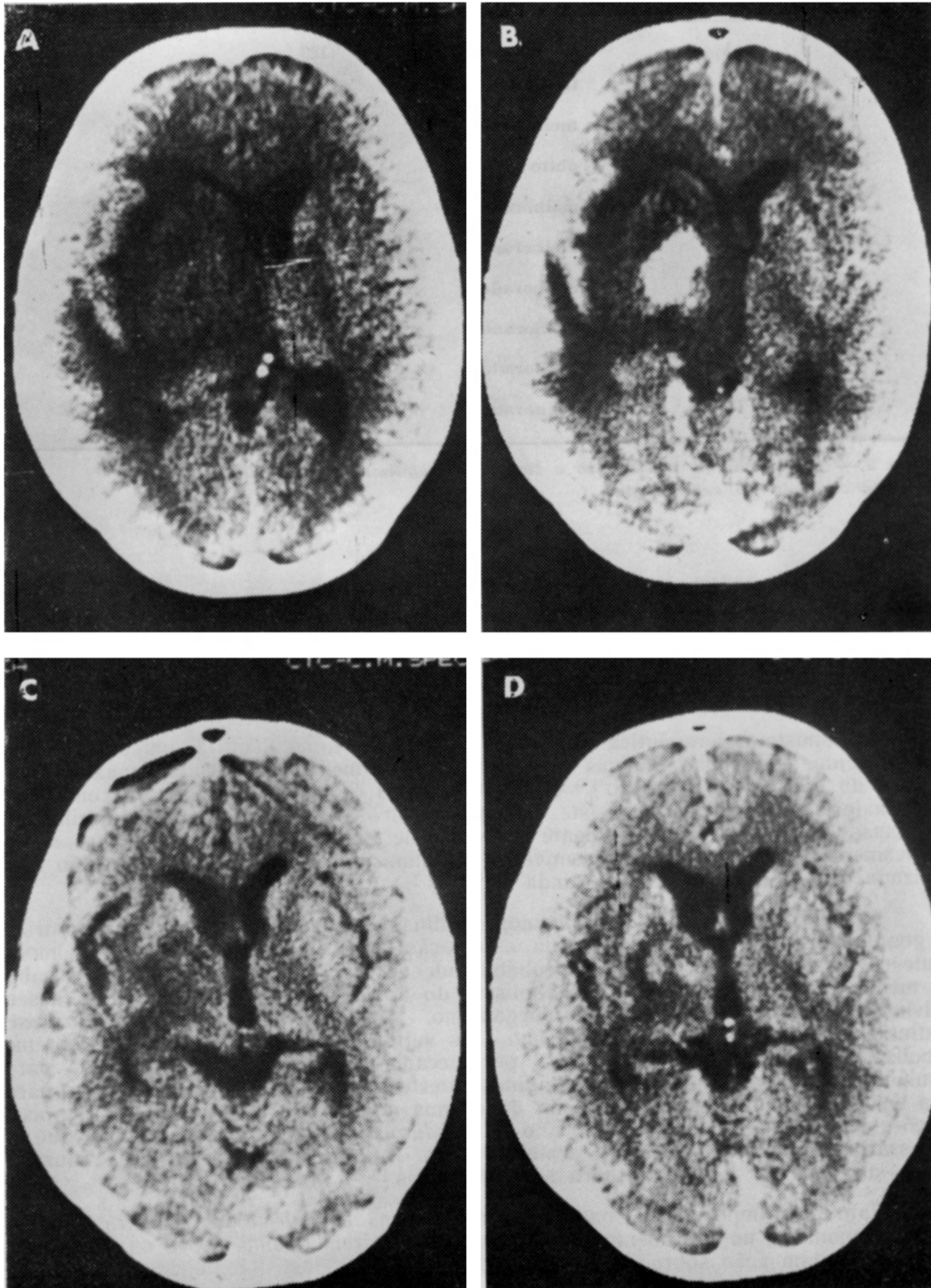


Fig. 1 — Caso 6. Imagens tomográficas sem (A, C) e com (B, D) contraste, antes do tratamento (A, B) e após 15 dias de tratamento (C, D) com a associação SMZ-TMP.

Caso	Resultado	Seguimento	
		Tempo	Óbito
1	melhorado	125	+
2	inalterado	33	+
3	melhorado	212	+
4	óbito		
5	melhorado	227	
6	melhorado	101	
7	melhorado	82	
8	melhorado	84	
9	melhorado	62	
10	melhorado	58	

Tabela 2 — Resultado do tratamento e tempo de seguimento (em dias).
+, óbito ocorrido no seguimento.

COMENTÁRIOS

A neurotoxoplasmose atualmente ocupa lugar de destaque dentre os processos infecciosos que acometem o sistema nervoso. Sua importância decorre: de sua incidência crescente, constituindo-se na infecção oportunista mais frequente em pacientes com AIDS; e da gravidade de seu quadro clínico, o qual apresenta mortalidade e morbidade elevadas desde que não tratado precoce e adequadamente 4,15,18-20,22-26,28.

A resposta à terapêutica adequada é excelente na maioria dos casos ocorre precocemente. Evidências clínicas e tomográficas de melhora surgem no máximo após 15 dias do início do tratamento 1,9,15,18,20,22,23,26. O esquema terapêutico recomendado pela maioria dos autores consiste na associação sulfonamida-2,4-diaminopirimidina. Esquemas alternativos, especialmente no caso de ocorrer intolerância a um desses medicamentos, são de eficácia discutível, a clindamicina constituindo-se na opção mais utilizada, porém com resultados ainda incertos!.

As sulfonamidas e as 2,4-diaminopirimidinas, isoladamente, são ativas contra o *T. gondii*. Estudos mostram que sua associação apresenta efeitos sinérgicos importantes e, provavelmente, diminui a probabilidade de surgimento de resistência. Ambos os medicamentos interferem no metabolismo do ácido fólico, essencial para o desenvolvimento e sobrevivência do microorganismo. Sua ação, porém, se faz em fases distintas e sucessivas desse metabolismo. As sulfonamidas interferem apenas no metabolismo do ácido fólico do parasita, por mecanismo competitivo com o ácido para-aminobenzóico. As 2,4-diaminopirimidinas interferem no metabolismo tanto do parasita como de mamíferos, pela inibição do enzima de-hidrofolato redutase. As concentrações necessárias para agir sobre o *T. gondii* são, porém, bem inferiores que as necessárias para produzir efeito semelhante em mamíferos, fato este que reduz em muito sua eventual toxicidade para seres humanos[^].

Fato com importantes conotações terapêuticas é o de todas as drogas atualmente disponíveis no tratamento da toxoplasmose agirem apenas sobre os trofozoítos. Não apresentam ação sobre os cistos, responsáveis pela fase latente da doença. Isto implica, em doentes imunossuprimidos, na necessidade de tratamento de manutenção após a fase aguda da doença, para evitar sua recidiva. Sua não realização implica em recidiva em cerca de 50% dos casos 1,20,22. Entre os efeitos colaterais comuns às duas drogas é citada depressão da medula óssea com conseqüente leucopenia, agravando a já existente em pacientes imunossuprimidos. Igualmente a trombocitopenia, sendo relatados alguns casos de anemia aplástica. Entre eventuais efeitos colaterais pertinentes às sulfas são citados reações cutâneas, distúrbios do trato urinário e

anemia aguda hemolítica. As 2,4-diaminopirimidinas, por interferir no metabolismo do ácido fólico, podem ocasionar surgimento de anemia megaloblástica. Esta, embora semelhante à causada pela deficiência da vitamina B₁₂, nunca está associada a alterações neurológicas. Para evitar tal intercorrência, a maioria dos autores aconselha a utilização do ácido fólico, o qual não interfere com a ação antiparasitária das 2,4-diaminopirimidinas¹².

O uso de corticóides deve ser limitado àqueles casos em que o edema perilesionai é importante, levando a intercorrências clínicas.

Existe consenso quanto a ser, atualmente, a associação sulfonamida-2,4-diaminopirimidina o esquema ideal para o tratamento da NT. A maioria dos autores preconiza a utilização, respectivamente, da sulfadiazina e da pirimetamina. Entretanto, não existe diferença estrutural significativa entre a sulfadiazina e o sulfametoxazol e entre a pirimetamina e o trimetoprim, as quatro substâncias apresentando mecanismos de ação semelhantes 2,8,10,11,13. Estes fatos nos motivaram a utilizar rotineiramente a associação SMZ-TMP, ao invés da associação sulfadiazina-pirimetamina no tratamento da NT, com a certeza de que tal conduta não seria prejudicial ao paciente. Seu emprego é mais prático e cômodo pois, além de serem ingeridos comprimidos em menor número, existe a possibilidade do uso da via intravenosa nos casos mais graves ou nos quais haja impossibilidade de utilização da via oral.

As doses utilizadas foram estabelecidas arbitrariamente: 2400mg/dia de SMZ e 480 mg/dia de TMP na fase aguda, em três tomadas diárias; 1600 mg/dia de SMZ e 320 mg/dia de TMP na fase de manutenção, em duas tomadas diárias. Não foram observadas intercorrências relacionadas ao uso das duas drogas.

Os resultados obtidos com esse esquema medicamentoso foram excelentes, no mínimo superponíveis aos relatados com o emprego da associação sulfadiazina-pirimetamina, tendo ocorrido apenas um óbito em decorrência da NT. Houve boa tolerância por parte de todos os pacientes, nenhum deles tendo apresentado recidiva ao longo do seguimento ambulatorial. Os óbitos verificados nesta fase ocorreram por outras intercorrências, relacionadas à doença de base, a AIDS.

Concluimos que existe indicação do emprego da associação sulfametoxazol-trimetoprim no tratamento da toxoplasmose do sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

1. Antunes MC, Mussi MGD. Tratamento da toxoplasmose cerebral. Rev Bras Neurol 1991, 27:13.
2. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Kosmidis J. Trimethoprim-sulfamethoxazole: the present position. J Inf Dis 1973, 128(Suppl):778.
3. Carey RM, Kimball AC, Armstrong D, Lieberman PH. Toxoplasmosis: clinical experiences in a cancer hospital. Am J Med 1973, 54 : 30.
4. Carrazana EJ, Rossitch E Jr, Samuels MA. Cerebral toxoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. Clin Neurol Neurosurg 1989, 91:291.
5. Cohen SN. Toxoplasmosis in patients receiving immunosuppressive therapy. J Am Med Ass 1970, 211 : 657.
6. Conti DJ, Rubin RH. Infection of the central nervous system in organ transplant recipients. In Patchell RA (ed): Neurologic Complications of Transplants. Neurologic Clinics, Volume 6. Philadelphia: Saunders, 1988, p 241.
7. Couvreur J, Desmots G. Acquired and congenital toxoplasmosis. In Harris AA (ed): Microbial disease. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 1988, Vol 8(52), p351.
8. Feldman HA. Effects of trimethoprim and sulfisoxazole alone and in combination on murine toxoplasmosis. J Inf Dis 1973, 128 (Suppl):774.
9. Glatt AE, Chirgwin K, Landesman SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1988, 318:1439.
10. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1984, 100:495.
11. Gossman PL, Remington JS. The effect of trimethoprim and sulfamethoxazole on *Toxoplasma gondii* in vitro and in vivo. Am J Trop Med Hyg 1979, 28:445.
12. Herbert V. Metabolism of folic acid in man. J Inf Dis 1973, 128(Suppl):601.

13. Hitchings GH. Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Inf Dis* 1973, 128(Suppl) :433.
14. Jehn U, Fink M, Gundlach P, Schwab WD, Bise K, Deckstein WD, Wilske B. Lethal cardiac and cerebral toxoplasmosis in a patient with acute myeloid leukemia after successful allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1984, 38 : 430.
15. Kennedy PGE, Johnson RT. *Infections of the Nervous System*. London: Butterworths, 1987.
16. Lowenberg B, van Gijn J, Prins E, Polderman AM. Fatal cerebral toxoplasmosis in a bone marrow transplant recipient with leukemia. *Transplantation* 1983, 35:30.
17. Luft BJ, Naot Y, Araujo FG, Stinson EB, Remington JS. Primary and reactivated toxoplasma infection in patients with cardiac transplants: clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. *Ann Intern Med* 1983, 99 : 27.
18. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis. *J Inf Dis* 1988, 157 : 1.
19. Navia BA, Petito CK, Gold JWM, Cho E, Jordan BD, Price RW. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* 1986, 19 : 224.
20. Nóbrega JPS. Tratamento da neurotoxoplasmose. In Nitrini R (ed): *Conduas em Neurologia* 1991. São Paulo: Clínica Neurológica HC/FMTJSP, 1991, p 62.
21. Patchell RA (ed). *Neurologic Complications of Transplants*. Neurologic Clinics, Volume 6. Philadelphia: Saunders, 1988.
22. Pons VG, Jacobs RA, Hollander H. Nonviral infections of the central nervous system in patients with acquired immunodeficiency syndrome. In Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE (eds): *AIDS and the Nervous System*. New York: Raven Press, 1988, p 263.
23. Price RW, Navia BA. Infections in AIDS and in other immunosuppressed patients. In Kennedy PGE, Johnson RT (eds): *Infections of the Nervous System*. London: Butterworths, 1987, p 248.
24. Puccioni M, Favoreto AC, Andre C, Peixoto CA, Novis SAP. Síndrome de imunodeficiência adquirida: análise das complicações neurológicas em 44 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1989, 47 : 385.
25. Puccioni-Sohler M, Correa RB, Perez MA, Schechter M, Ramos C Filho, Novis SAP. Complicações neurológicas da síndrome de imunodeficiência adquirida: experiência do HUCFF-UFRJ. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1991, 49:159.
26. Remington JS, McLeod R. Toxoplasmosis. In Braunde A, Davis C, Sierer J (eds): *Infectious Diseases and Medical Microbiol*. Ed 2. Philadelphia : Saunders, 1986, p 1521
27. Reynolds ES, Walls KW, Pfeiffer RI. Generalized toxoplasmosis following renal transplantation : report of a case. *Ann Intern Med* 1966, 118 : 401.
28. Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE (eds). *AIDS and the Nervous System*. New York: Raven Press, 1988.
29. Ruskin J, Remington JS. Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann Intern Med* 1976, 84 : 193.
30. Thiermann E, Apt W, Atias A, Lorca M, Olguin J. A comparative study of some combined treatment regimens in acute toxoplasmosis in mice. *Am J Trop Med Hyg* 1978, 27 : 747.