

Avaliação da eficácia da azitromicina e da pirimetamina, usadas isolada ou associadamente, no tratamento de infecção experimental de camundongos pelo *Toxoplasma gondii*

Evaluation of the efficacy of azithromycin and pyrimethamine, alone or in combination, for the treatment of experimental infection of mice with *Toxoplasma gondii*

Lúcia Maria Almeida Braz, Andréia Otaviani Di Pietro, Vicente Amato Neto e Francisco Oscar de Siqueira França

Resumo Foi comprovada a eficácia da azitromicina e da pirimetamina no tratamento da infecção experimental de camundongos pelo *Toxoplasma gondii*. Houve administração cotidiana, pela via oral de 200mg/kg e 12,5mg/kg, respectivamente durante dez dias. O uso dos medicamentos ocorreu mediante associação ou não e o emprego concomitante proporcionou o melhor resultado e convirá efetuar investigação semelhante com cepa cistogênica do parasita.

Palavras-chaves: Infecção pelo *Toxoplasma gondii*. Camundongos. Tratamento. Azitromicina. Pirimetamina.

Abstract The efficacy of azithromycin and pyrimethamine in experimental infection of mice with *Toxoplasma gondii* was tested. Daily dosages of 200mg/kg and 12.5mg/kg, respectively, were given orally over a period of ten days. The medications were administered in combination or separately. The combined use of the drugs yielded better results, and a similar investigation using a cystogenic strain of the parasite will be conducted in a future study.

Key-words: Infection by *Toxoplasma gondii*. Mice. Treatment. Azithromycin. Pyrimethamine.

O *Toxoplasma gondii* adquiriu paralelamente cada vez maior importância como patógeno oportunista, acometendo dessa maneira, número crescente de imunodeprimidos, exemplificados por pacientes que recebem órgãos por transplantes ou são tratados através de quimioterapias diversas. Além disso, a partir da década de 80, passou com frequência a determinar em infectados pelo vírus da imunodeficiência (HIV) graves distúrbios cerebrais^{2 5 7 8}.

A terapêutica clássica mais efetiva quanto à toxoplasmose consiste no uso da associação da

sulfadiazina e pirimetamina. No entanto, esses fármacos não raramente causam distúrbios colaterais expressivos, sobretudo de naturezas alérgica ou hematológica, sendo também impróprios para emprego durante a gravidez. Ainda mais, o sulfamídico, provoca reações adversas em mais de 40% dos pacientes com aids, tornando conveniente avaliar a eficácia de novos remédios^{2 5}.

Embora já existam alguns outros medicamentos com reconhecida atividade antitoxoplasma como a clindamicina, o sulfametazol-trimetoprim e a espiramicina

Laboratório de Investigação Médica-Parasitologia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Prof. Vicente Amato Neto. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar 500, 05403-000 São Paulo, SP, Brasil.

Fax: 55 11 852-3622.

Recebido para publicação em 4/8/98.

nenhum tem a mesma eficácia da combinação antes citada; em adição, vale citar que não possuem ação contra os cistos do parasita, podendo ser prescritos numa situação específica. É portanto imperioso tentar encontrar mais recursos terapêuticos, mormente em virtude da aids, afigurando-se ainda melhor se houver afetividade na forma cística^{6 8}.

Nesse contexto, estudos iniciais com a azitromicina foram promissores. Tal antibiótico, do grupo dos macrolídeos, é um derivativo 9-metil da eritromicina que se concentra nos fibroblastos e fagócitos, tendo boa distribuição

tecidual, atingindo inclusive o sistema nervoso central. A meia vida é prolongada e ocasiona menos efeitos adversos do que a eritromicina^{1 3 4 6 9}. Utilizações da azitromicina, em doses variadas, no tratamento dos danos cerebrais motivados pelo *T. gondii* no decurso da aids propiciaram resultados variáveis^{3 4 5 7 8 9}. Com a presente investigação procuramos contribuir para a obtenção de conhecimentos suplementares acerca da atividade antitoxoplasmática da azitromicina. Por isso, empreendemos pesquisa experimental usando camundongos infectados e o antibiótico, associados ou não à pirimetamina.

MATERIAL E MÉTODOS

Infectamos camundongos BALB/c pela via intraperitoneal, injetando 0,1ml de solução fisiológica contendo 1.000 taquizoítas da cepa RH do *T. gondii*, mantida no laboratório por repiques sucessivos nesses roedores. Realizamos a contagem em câmara de Neubauer.

A azitromicina (*Zitromax* - Laboratórios Pfizer Ltda.) e a pirimetamina (*Daraprim* - Glaxo Wellcome S/A) foram administradas pela via oral, conforme as doses de 200mg/kg/dia e 12,5mg/kg/dia, respectivamente, com água destilada.

Adotamos essas posologias com base em conhecimentos anteriormente estabelecidos por Araujo et al¹.

Os animais receberam os medicamentos diariamente, a partir de 24 horas depois da infecção e durante dez dias.

Separámos 50 camundongos, nos seguintes cinco Grupos: I-10, infectados e tratados somente com azitromicina; II-10, infectados e tratados somente com pirimetamina; III-10, infectados e tratados com azitromicina e pirimetamina; IV-10, infectados e não tratados; V-10, não infectados e tratados com os dois fármacos.

Observamos cotidianamente os animais, computando os óbitos e examinamos o líquido peritoneal com o intuito de evidenciar a presença do protozoário.

RESULTADOS

Os camundongos do Grupo IV passaram a demonstrar adocimento a partir do quinto dia seguinte à infecção e começaram a morrer desde o sétimo (7/10), sucedendo mortalidade total no nono (10/10). Dois animais examinados tinham o *T. gondii* no líquido intraperitoneal. Nesse dia por último citado todos os animais dos Grupos I, II e III, permaneciam vivos, embora os dos primeiros apresentassem aspectos alterados dos pêlos e abdome abaulado, estando alguns do segundo menos ágeis. No décimo-primeiro

ocorreu a morte de um roedor e, no vigésimo-segundo, morreram três do Grupo I (4/10); no Grupo II observou-se o óbito de um camundongo no vigésimo-nono. Depois de 60 dias, restavam seis animais (60%) no Grupo I, 8 (80%) no Grupo II e 10 (100%) no Grupo III. Em nenhum dos conjuntos foi possível recuperar o parasita a partir dos animais mortos, pois já encontravam-se em estado de putrefação. A propósito do Grupo V não tiveram lugar mortes ou evidências de eventuais efeitos adversos dos medicamentos.

DISCUSSÃO

A sobrevivência de 60% dos camundongos infectados e tratados com azitromicina, observada neste estudo, demonstrou ação evidente desse antibiótico, ainda que parcial. Quando usada a pirimetamina isoladamente também não verificamos sucesso total. Estas verificações podem ter relação com a quantidade de protozoário e maior suscetibilidade de

determinados animais. Por outro lado, quando associados esses dois fármacos a eficácia atingiu 100%, segundo a metodologia estipulada.

Avaliações anteriores já haviam documentado a ação antitoxoplasma da azitromicina, porquanto a administração diária, pela via oral, de 200mg/kg, durante dez dias, protegeu 100% dos camundongos infectados intraperitonealmente

com taquizoítas da cepa RH, e 80% dos inoculados intracerebralmente com cepa C56, que conduz à formação de cistos¹. Por sua vez, Farthing et al³ obtiveram êxito ao tratar doente acometido de toxoplasmose cerebral, utilizando diariamente 150mg de azitromicina, em conjunto com clindamicina e doxiciclina, não valiosas quando dadas inicialmente. Contudo, Wynn et al⁹ informaram que 500mg tomados todos os dias, não impediram o desenvolvimento de lesões ou advento de reincidências.

Resultados preliminares de investigação baseada no uso de Azitromicina junto com pirimetamina, no tratamento da toxoplasmose de

enfermos sofrendo de aids, indicou ação inicial favorável, seguida porém de altas incidências de recaídas⁴.

Por intermédio do estudo que relatamos a azitromicina e a pirimetamina podem ser consideradas como capazes de coibir a infecção experimental de camundongos pelo *T. gondii*, especialmente quando associadas e de acordo com a metodologia escolhida, que teve a mortalidade como parâmetro principal. Agora convirá procurar saber se essa efetividade persistirá quando escolhida cepa cistogênica no experimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araújo F.G., Guptill D.R., Remington J.S. Azithromycin, a macrolide antibiotic with potent activity against *Toxoplasma gondii*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 32:755-757, 1988.
2. Dannemann B, Mc Cutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Lepat C, Luft B, Nussbaum J, Clumeck N, Morlat P, Chiu J, Vilde JL, Orellana M, Feigal D, Bartok A, Heseltine P, Leedom J, Remington J. California Collaborative Treatment Group. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Annals of Internal Medicine 116:33-43, 1992.
3. Farthing C, Rendel M, Currie B, Seidlin M. Azithromycin for cerebral toxoplasmosis. The Lancet 339:437-438, 1992.
4. Godofsky EW. Treatment of presumed cerebral toxoplasmosis with azithromycin. The New England Journal of Medicine 330:575-576, 1994.
5. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic Encephalitis in AIDS. Clinical Infectious Diseases 15:211-222, 1992.
6. Nahata MC, Koranyi KI, Gadgil SD, Hilligoss DM, Fouda HG, Gardner MJ. Pharmacokinetics of Azithromycin in pediatric patients after oral administration of multiple doses of suspension. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37:314-316, 1993.
7. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. The New England Journal of Medicine 327:1643-1648, 1992.
8. Renold C, Sugar A, Chave JP, Perrin L, Delavelle J, Pizzolato G, Burkhard P, Gabriel V, Hirschel B. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Medicine 71:224-239, 1992.
9. Wynn RF, Leen CLS, Brett RP. Azithromycin for cerebral toxoplasmosis AIDS. The Lancet 341:243-244, 1993.