

## RELATO DE CASO

### CLARITROMICINA ASSOCIADA COM PIRIMETAMINA NA TOXOPLASMOSE CEREBRAL - RELATO DE DOIS CASOS

**Marcos Olivier Dalston, Walter Tavares, Ana Ricordi Bazin, Miriam Dumas  
Hahn, Alair Augusto S. Damas dos Santos, Telmo Pimentel e  
Jurema Nunes Mello**

*Os autores relatam a resposta terapêutica da claritromicina associada com pirimetamina em dois casos de toxoplasmose cerebral ocorridos em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Nos dois casos o diagnóstico foi presuntivo, baseando-se nas manifestações clínicas e na presença de lesões expansivas hipercaptantes detectadas na tomografia computadorizada (TC) de crânio. Em ambos os casos, observou-se exantema com o uso da sulfadiazina e da clindamicina, razão pela qual tais medicamentos foram substituídos pela claritromicina (1,5 a 2g/dia) associada à pirimetamina (25mg/dia). A resposta terapêutica foi favorável nos dois casos com melhora das manifestações neurológicas e dos achados neurorradiológicos. Os autores sugerem que a associação claritromicina com pirimetamina pode ser útil como opção terapêutica na toxoplasmose cerebral em pacientes com SIDA que apresentam intolerância ou outra contra-indicação ao emprego das sulfonamidas.*

*Palavras-chaves: Claritromicina. Toxoplasmose cerebral. SIDA.*

A toxoplasmose cerebral é considerada a principal causa de lesão neurológica focal em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)<sup>3 8 10</sup>. O curso clínico da doença pode assumir caráter agudo, subagudo ou lento. A maioria dos casos, no entanto, evolui de maneira subaguda com o desenvolvimento de sinais focais no período de dias a semanas, precedidos ou acompanhados de febre, cefaléia, confusão mental, crise convulsiva, delírios, obnubilação e coma<sup>7 8</sup>. A terapêutica clássica da toxoplasmose cerebral consiste na associação da sulfadiazina com pirimetamina, podendo a clindamicina substituir a sulfadiazina em pacientes nos quais essa sulfonamida esteja contra-indicada (hipersensibilidade, leucopenia).

Mais recentemente, a claritromicina, um novo macrolídeo semi-sintético derivado da eritromicina, em associação com a pirimetamina, revelou atividade terapêutica na

toxoplasmose cerebral em animais<sup>1</sup> e em pacientes com SIDA<sup>6</sup>. Embora preliminares, os resultados favoráveis indicam que essa associação pode ser útil como opção terapêutica na toxoplasmose em pacientes que apresentam intolerância, hipersensibilidade ou outra contra-indicação ao emprego das sulfonamidas e da clindamicina.

O presente trabalho tem como objetivo apresentar a resposta terapêutica à associação claritromicina mais pirimetamina em dois casos de SIDA com quadro clínico e neurorradiológico sugestivo de toxoplasmose cerebral.

#### RELATO DOS CASOS

*Caso 1.* H.V.S.L., 43 anos, feminino, branca, secretária, procedente do Município de Niterói, RJ, data da internação 14/03/94.

*Q.P.* Cefaléia e vômitos. *H.D.A.* Início uma semana antes da internação com cefaléia difusa, náuseas, vômitos e febre não medida (sic). Quatro dias após ao início dos sintomas, apresentou sonolência permanecendo restrito ao leito.

*Antecedentes Pessoais e H.P.P.* Atividade sexual: múltiplos parceiros e parceiro sexual usuário de drogas injetáveis. Diagnóstico de SIDA em 09/93 apresentando na época diarreia, vômitos e emagrecimento de 20kg.

Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital  
Universitário Antonio Pedro e Departamento de Medicina  
Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal  
Fluminense, Niterói, RJ.

Endereço para correspondência: Dr. Marcos Olivier Dalston  
R. Luiz Erthal 31, Quadra 68, Piratininga, 24350-050 Niterói,  
RJ.

Recebido para publicação em 07/11/94.

Acompanhamento clínico no Ambulatório do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Antonio Pedro (DIP/HUAP), em Niterói, desde 12/93 com os seguintes diagnósticos: candidíase oral e pancitopenia periférica atribuída ao uso de zidovudina (AZT). Reação urticariforme ao uso prévio de sulfá.

**Exame físico.** paciente lúcida, hipocorada, queixando-se de cefaléia difusa, pouco orientada no tempo e no espaço, sonolenta, PA = 100/80mmHg, P = 92bpm, Tax = 39°C, Peso = 40kg. Emagrecida e desidratada. Não se observou sinais de irritação meníngea. Ausência de sinais de localização. Aparelho cardiovascular e respiratório sem anormalidades. Ausência de visceromegalias.

**Exames.** Anti-HIV (ELISA) positivo. Fundo de olho normal. Pesquisa de IgM e IgG (IFI) específicas para toxoplasmose no sangue revelou IgG = 1/1024 e IgM negativa. TC de crânio (17/03/94) sem contraste (Figura 1) mostrou áreas hipodensas em núcleos da base à direita com discreto efeito de massa esquerda no vermix cerebelar, apagando parcialmente as cisternas adjacentes. Havia ainda pequena área hipodensa no lobo occipital direito

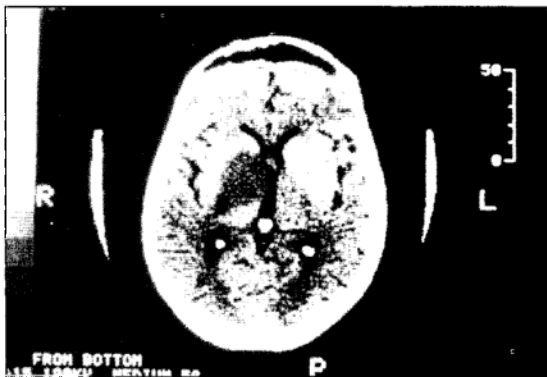


Figura 1 - TC de crânio sem contraste. Áreas hipodensas em núcleos da base à direita com discreto efeito de massa.

**Evolução.** Internada com a hipótese diagnóstica de toxoplasmose cerebral e iniciado o tratamento com clindamicina (2400mg/dia) associada à pirimetamina (25mg/dia) e ácido fólico (15mg/dia). O desenvolvimento de exantema em tronco e membros levou a interrupção da terapêutica 24 horas após o seu início.

Em 18/03/94 iniciada a terapêutica com claritromicina (750mg de 12/12 horas VO) associada à pirimetamina (25mg/dia) e ácido fólico (15mg/dia) com melhora clínica progressiva (optou-se empregar 1,5g/dia de claritromicina devido ao intenso emagrecimento da paciente). Em 29/03/94, a TC de crânio com contraste (Figura 2) não evidenciava mais as lesões em núcleos da base, observando-se apenas pequena área nodular hipodensa no vermix cerebelar e outra no lobo occipital direito



Figura 2 - TC de crânio com contraste não evidenciava mais as lesões em núcleos da base.

Recebeu alta 12 dias após a internação, apresentando, como seqüela, marcha atáxica.

Acompanhada em ambulatório, apresentou pancitopenia periférica com interrupção da pirimetamina. Após 50 dias, permanecendo sem manifestações neurológicas, voltou a apresentar cefaléia e vômitos incoercíveis. Reinternada com síndrome de hipertensão intracraniana. Evoluiu com sonolência, coma profundo e óbito. O estudo histopatológico do sistema nervoso central (SNC) revelou toxoplasmose.

**Caso 2.** R.S.S., 28 anos, masculino, branco, balconista, procedente do Município de São Gonçalo, RJ, data da internação 07/07/94.

**Q.P.** Cefaléia e confusão mental. **H.D.A.** Início sete dias antes da internação com cefaléia intensa, vômitos, febre não medida e confusão mental. Evoluiu para coma profundo 48 horas antes da internação.

**Antecedentes Pessoais e H.P.P.** Usuário de drogas injetáveis. Diagnóstico de SIDA em 04/03/94 apresentando na época diarreia intensa, emagrecimento de 10kg e candidíase

oral. Em 26/05/94 internado no Serviço de DIP/HUAP com manifestações neurológicas sugestivas de toxoplasmose cerebral (febre, cefaléia, vômitos e discreta hemiparesia esquerda). Tratado inicialmente com sulfadiazina (4g/dia) associada à pirimetamina (25mg/dia), desenvolveu oito dias após exantema generalizado. Substituição da sulfadiazina pela clindamicina (2400mg/dia) recebendo alta 13 dias após a internação sem deficit neurológico. Durante o acompanhamento ambulatorial desenvolveu exantema urticariforme atribuído ao uso da clindamicina.

Permaneceu sem terapêutica de manutenção para toxoplasmose cerebral durante 20 dias.

**Exame Físico.** paciente em coma profundo, hipo-hidratado, Tax = 39°C, hipertonia muscular generalizada, hiperreflexia profunda e sem sinais de localização. PA = 120/80mmHg. Aparelho cardiovascular e respiratório sem anormalidades. Ausência de visceromegalias.

**Exames.** Anti-HIV (ELISA) positivo. Pesquisa de IgM e IgG (IFI) específicas para toxoplasmose no sangue revelou IgG = 1/4096 e IgM negativa. A TC de crânio (06/07/94) com contraste (Figura 3) mostrou lesões hipodensas nos núcleos da base bilateralmente, com captação nodular do meio de contraste. As lesões dos núcleos lentiforme e caudado à direita apresentam edema perilesional, com efeito de massa apagando parcialmente o prolongamento frontal e o corpo do ventrículo lateral homolateral. Pequeno nódulo isodenso com captação de contraste no hemisfério cerebelar direito.

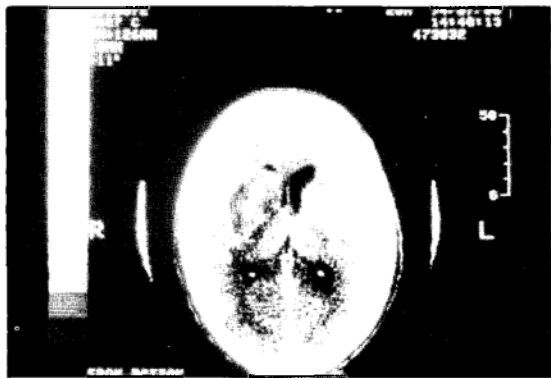


Figura 3 - Lesões hipodensas em núcleos da base bilateralmente, com captação nodular do meio de contraste.

**Evolução.** Internado com a hipótese diagnóstica de reativação da toxoplasmose cerebral. Tratado com claritromicina (1g de 12/12 horas por VO) associada à pirimetamina (25mg/dia). Evoluiu com superficialização do coma e ao final de 19 dias de internação recebeu alta deambulando, ainda afásico, porém, lúcido e orientado. A TC de crânio de controle (08/08/94), realizada 31 dias depois (Figura 4), revelou acentuada melhora, evidenciando ainda lesões hipodensas que captam tenuamente o meio de contraste em núcleos basais, sem efeito de massa. Ventriculos laterais centrados, simétricos, moderadamente dilatados.

Paciente continua em acompanhamento ambulatorial.

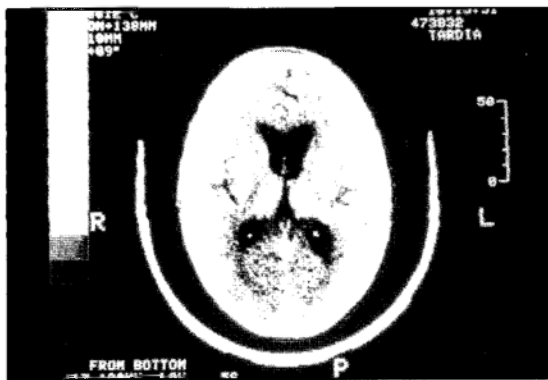


Figura 4 - TC de crânio de controle, revelou acentuada melhora com ventriculos laterais centrados, simétricos, moderadamente dilatados.

## DISCUSSÃO

Entre as drogas disponíveis para o tratamento da toxoplasmose cerebral, as mais usadas são a sulfadiazina associada à pirimetamina ou, quando da impossibilidade do esquema anterior, a clindamicina associada com a pirimetamina. Resultados iniciais favoráveis são obtidos em 50 a 80% dos pacientes com SIDA, porém as recidivas das manifestações neurológicas após a alta hospitalar ocorrem em 50% dos casos num prazo de 6 meses<sup>57,11</sup>.

A freqüência elevada de reações adversas a essas drogas em pacientes com SIDA pode requerer a interrupção do tratamento com redução do tempo de sobrevida<sup>57</sup>.

Nos dois casos relatados, observamos alergia a sulfa e a clindamicina, razão pela qual tais medicamentos foram substituídos pela claritromicina.

A claritromicina apresenta atividade *in vitro* e *in vivo* contra o *Toxoplasma gondii*<sup>2</sup>. Entretanto, são poucas as citações na literatura com relação ao seu uso no tratamento da toxoplasmose cerebral. Fernandez-Martin e cols<sup>6</sup>, utilizando a claritromicina mais pirimetamina em 13 pacientes portadores de SIDA com toxoplasmose cerebral, observaram melhora clínica e neurorradiológica em 80 e 50% dos casos respectivamente. Os principais efeitos colaterais observados foram náuseas, vômitos e exantema.

Nos dois casos apresentados, observamos nítida melhora clínica e neurorradiológica, sendo que no Caso 1 a paciente recebeu alta hospitalar 12 dias após o início da terapêutica e a TC de crânio não evidenciava mais as lesões em núcleos da base.

Ao contrário do que foi relatado por Fernandez-Martin e cols<sup>6</sup>, não observamos efeitos colaterais com o uso da claritromicina.

Ruf e cols<sup>9</sup>, em 10 pacientes com SIDA, verificaram falha terapêutica com a claritromicina na profilaxia da toxoplasmose cerebral em 30% dos casos. Do mesmo modo, observamos que no Caso 1 houve recidiva das manifestações neurológicas com evolução para o óbito 50 dias após a alta hospitalar, apesar da terapêutica de manutenção. O diagnóstico de toxoplasmose cerebral foi confirmado pela necropsia. Deve-se destacar que na terapêutica de manutenção da paciente, a claritromicina foi utilizada isoladamente, tendo sido suspenso o uso da pirimetamina devido à intensa leucopenia que apresentava.

Os autores concluem que a associação claritromicina com pirimetamina pode ser útil como opção terapêutica nesses pacientes. No entanto, somente ensaios clínicos futuros definirão a sua utilidade e segurança no tratamento da toxoplasmose cerebral e a eficácia na terapêutica de manutenção contra esta parasitose.

## SUMMARY

*The authors report the use and the outcome of clarithromycin associated with pyrimethamine in the treatment of toxoplasma encephalites in two patients with AIDS. Both patients had the diagnosis*

*established on clinical grounds, positive sorology (IgG) for toxoplasmosis and computed-tomographic (CT) scan of the brain showing lesions consistent with T. gondii encephalitis. The two patients were initially treated with pyrimethamine and sulfadiazine, which was changed to clindamycin due to allergic reactions. These reactions (skin rash) occurred with clindamycin as well and the patients were treated with clarithromycin and pyrimethamine. The scheduled regimens were 1.5 to 2g of clarithromycin plus 25mg of pyrimethamine. The clinical response was very good in both cases with regression of neurologic signs and encephalitic abnormalities observed on CT scan. The authors suggest that clarithromycin associated with pyrimethamine may be an alternative treatment for toxoplasmosis in AIDS patients, who cannot receive or tolerate sulfa treatment.*

*Key-words: Clarithromycin. Cerebral toxoplasmosis. AIDS.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araujo FG, Prokocimer P, Lin T, Remington JS. Activity of clarithromycin alone or in combination with other drugs for treatment of murine toxoplasmosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36:2454-2457, 1992.
2. Chang HR, Pechére HCF. *In vitro* effects of four macrolides (Roxithromycin, Spiramycin, Azithromycin [CP-62.993], and A-56268 on *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 32:524-528, 1988.
3. Chimelli L, Rosemberg S, Hahn MD, Lopes MBS, Netto MB. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 18:478-488, 1992.
4. Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, Jacobs J, Holzman RS. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *The American Journal Medicine* 86:521-527, 1989.
5. Dannemann BR, Israelski DM, Remington JS. Treatment of toxoplasmic encephalitis with intravenous clindamycin. *Archives of Internal Medicine* 148:2477-2482, 1988.
6. Fernandez-Martin J, Leport C, Morlat P, Meyohas MC, Chauvin JP, Vilde JL. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute toxoplasma, encephalitis in patients with AIDS.

*Relato de Caso. Dalston MO, Tavares W, Bazin AR, Hahn MD, Santos AASD, Pimentel T, Mello JN. Claritromicina associada com pirimetamina na toxoplasmose cerebral - Relato de dois casos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28:409-413, out-dez, 1995.*

- Antimicrobial Agents Chemotherapy 35:2049-2052, 1991.
7. Haverkos HW. Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis. The TE study group. The American Journal of Medicine 82:907-914, 1987.
  8. Navia BA, Petito CK, Gold JWM, Cho ES, Jordan BD, Price RN. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquire immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. Annals Neurology 19:224-238, 1986.
  9. Ruf B, Schürmann D, Pohle HD. Failure of clarithromycin in preventing toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. Journal of Acquired Imune Deficiency Syndromes 5:530-531, 1992.
  10. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JWM, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. Annals Neurology 14:403-418, 1983.
  11. Wong B, Gold JWM, Brown AE, Lange M, Fried R, Grieco M, Mildvan D, Giron J, Tapper ML, Lerner CW, Armstrong D. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. Annals of Internal Medicine 100:36-42, 1984.