

OBSERVAÇÕES SÔBRE A ATIVIDADE DO SULFAMETOXAZOL NO TRATAMENTO DA TOXOPLASMOSE

Ottílio MACHADO (1), Adalmir DANTAS (2), Said SILVA (3) e J. Francisco R. GOMES (4)

RESUMO

Foi ensaiada a eficácia terapêutica de um nôvo sulfamídico, o sulfametoxazol, na toxoplasmose experimental de ratos e nas formas ocular e congênita da toxoplasmose humana. Os resultados das experiências em animais demonstraram nítida proteção dos animais e levaram os Autores a realizar ensaio terapêutico humano. Observou-se regressão da sintomatologia em 36 casos de toxoplasmose adquirida, forma ocular, assim como em um caso de doença congênita. O medicamento, administrado por via oral durante aproximadamente 20 dias, foi bem tolerado pelos pacientes.

INTRODUÇÃO

Há cêrca de três anos vimos estudando a incidência da toxoplasmose em nosso meio, e os elevados índices parasitários encontrados, principalmente nos ambulatórios de oftalmologia, motivaram uma esquematização de ensaios terapêuticos nessa parasitose.

As sulfamidas vêm sendo utilizadas no tratamento da toxoplasmose desde as observações favoráveis relatadas por SABIN & WARREN¹⁸, na infecção experimental em camundongos e coelhos. Entre as diversas sulfamidas, têm proporcionado melhores resultados aquelas com elevado índice de absorção e distribuição tissular, como a sulfadiazina, a sulfapirazina, a sulfametazina e a sulfamerazina (SABIN & WARREN¹⁸⁻¹⁹; EYLES⁶; RUBIN¹⁷; FRENKEL & JACOBS⁸).

O presente trabalho relata nossas obser-

vações clínicas e de laboratório com o sulfametoxazol ("Gantanol" Roche), ou 5-metil-3-sulfanilamido-isoxazol, nôvo sulfamídico derivado do sulfisoxazol; o sulfametoxazol foi por nós escolhido por se tratar de composto com grande capacidade de difusão nos tecidos (BOCER & GAVIN²; MATSUMURA & col.¹³; NISHIMURA & col.¹⁴; RENTSCH¹⁶).

MATERIAL E MÉTODOS

A fim de estabelecer a posologia adequada nos ensaios realizados em animais, consideramos os resultados referentes a testes de toxicidade já descritos na literatura. A toxicidade aguda, determinada em camundongos por FUST & BOHNI⁹ e por BRANDMAN & ENGELBERG³, indicou uma DL₅₀ de

Trabalho apresentado no I Congresso Panamericano de Parasitologia, Santiago do Chile, janeiro 1967

- (1) Professor de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, e Professor de Parasitologia da Escola Médica do Rio de Janeiro, Brasil
- (2) Professor Assistente de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Brasil
- (3) Acadêmico da Faculdade de Farmácia e Bolsista de Parasitologia da Universidade Federal Fluminense, Brasil
- (4) Técnico do Instituto Oswaldo Cruz e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil

5.000 mg/kg para a via oral e de 1.480 mg/kg para a via endovenosa. A toxicidade subaguda foi estudada em ratos, que receberam 200 mg/kg/dia durante 30 dias, e em coelhos, aos quais se administraram 1.000 mg/kg/dia por 20 dias; exames hematológicos e histológicos, assim como a verificação do pêso dos animais, não mostraram alterações em confronto com os grupos testemunho. Finalmente, quanto à toxicidade crônica, observou-se a administração de 100 a 300 mg/kg/dia, por sonda esofagiana, a ratos, durante mais de 6 meses. Esse tratamento, representando doses 15 vezes maiores que aquelas recomendadas em terapêutica humana, não modificou o estado geral dos animais nem produziu alterações histológicas, conforme verificação realizada ao fim do ensaio. Também em cães, que receberam 50 mg/kg/dia durante 8 meses, não se observaram modificações patológicas.

Para a verificação do efeito do sulfametoxazol na infecção experimental por *Toxoplasma gondii*, procuramos determinar, em uma primeira fase, a curva de sobrevivência de ratos e camundongos albinos infetados com exsudato peritoneal de animais parasitados, mantidos por inoculações sucessivas, em nosso laboratório. A amostra de toxoplasma utilizada foi obtida no Instituto Oswaldo Cruz (amostra R.C.). Os ensaios foram conduzidos em grupos de 10 animais, e os resultados anotados em função do tempo de sobrevivência, em dias.

Posteriormente, com base nos dados toxicológicos e tendo como testemunho a experiência acima descrita, testamos a atividade terapêutica do sulfametoxazol, administrando o medicamento a ratos, antes ou após a infecção experimental.

Finalmente, depois de demonstrado o efeito terapêutico da nova sulfamida em animais de laboratório, resolvemos proceder a uma experimentação clínica. Foram selecionados 36 pacientes com forma ocular de toxoplasmose, com diagnóstico confirmado pela reação da toxoplasmina e pelo teste do corante (reação de SABIN-FELDMAN). Dos 36 casos, 20 provinham de zona urbana, e 16 de zona rural. A idade dos pacientes variou de 9 a 48 anos, sendo 25 do sexo masculino e 11 do feminino. Doze casos relataram contato íntimo e freqüente com ani-

mais e 9 pacientes informaram ter hábito de utilizar, para alimentação, carne crua ou de animais de caça. Foi também tratado um caso de toxoplasmose congênita, com quadro clínico típico e confirmação sorológica.

O medicamento foi administrado por via oral, sob a forma de comprimidos de 500 mg. A posologia inicial, para adultos, foi de 2 g/dia nos três primeiros dias, mantendo-se o tratamento por mais 20 dias, com a administração diária de 1 g. No caso de toxoplasmose congênita administramos 500 mg/dia nos dois primeiros dias, seguindo-se dose diária de 250 mg nos 10 dias subsequentes.

Os testes de hipersensibilidade à toxoplasmina, utilizados para diagnóstico, foram efetuados com antígeno obtido segundo MACHADO & SILVA¹², sendo a leitura efetuada de acordo com as recomendações de JACOBS & col.¹⁰.

RESULTADOS

Em nossa primeira experiência de laboratório, confirmamos a elevada sensibilidade de ratos e camundongos albinos à infestação por toxoplasma. O Gráfico 1 registra a curva de sobrevivência de um grupo de 10 camundongos inoculados com 0,1 ml de exsudato peritoneal de animais doentes; verifica-se que, no primeiro dia após a inoculação, houve a morte de 2 animais; mais 3 morreram no segundo dia. Apenas 3 sobreviveram até o terceiro dia e, ao fim de 4 dias, todos os animais estavam mortos. Na experiência similar realizada em ratos (Gráfico 2), inoculados com 1 ml de material infetado, o tempo de sobrevivência foi maior, mas todos os animais morreram até o nono dia após a infecção.

O ensaio terapêutico propriamente dito está registrado nos Gráficos 3 e 4. Grupos de 10 ratos albinos foram inoculados por via intraperitoneal com 1 ml de exsudato infetado proveniente de outros animais (2 milhões de toxoplasmas, em média), e submetidos a tratamento com o sulfametoxazol. Um dos grupos recebeu o medicamento a partir de 1 dia antes da infecção experimental, na dose de 50 mg/kg/dia, por via oral (sonda esofagiana); o segundo grupo

Curva de sobrevivência em camundongos inoculados com T. gondii
(0,1 ml de exsudato de animal parasitado)

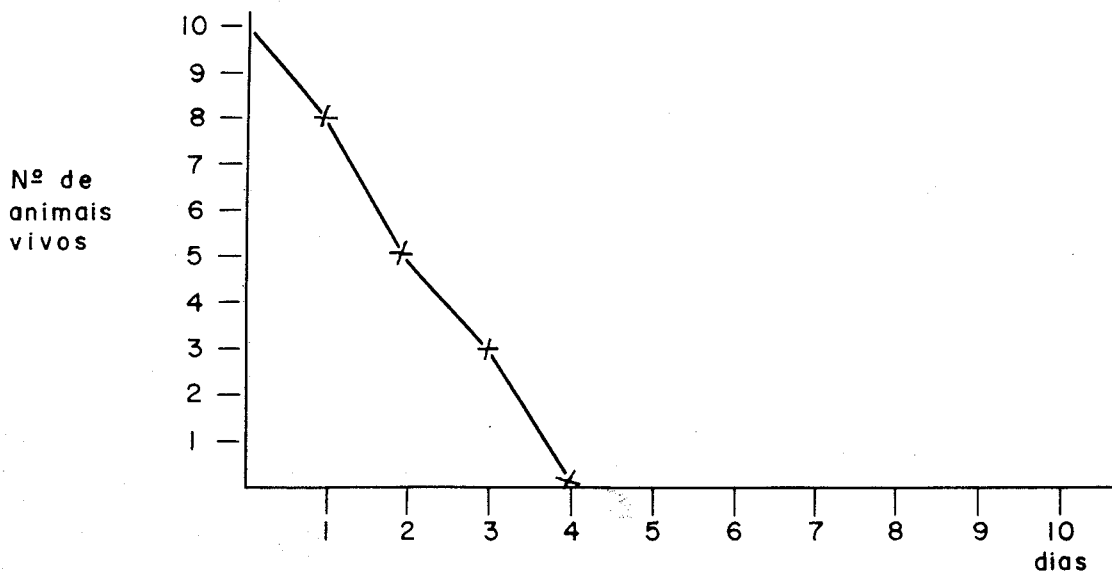


Gráfico 1

Curva de sobrevivência em ratos inoculados com T. gondii
(1 ml de exsudato de animal parasitado)

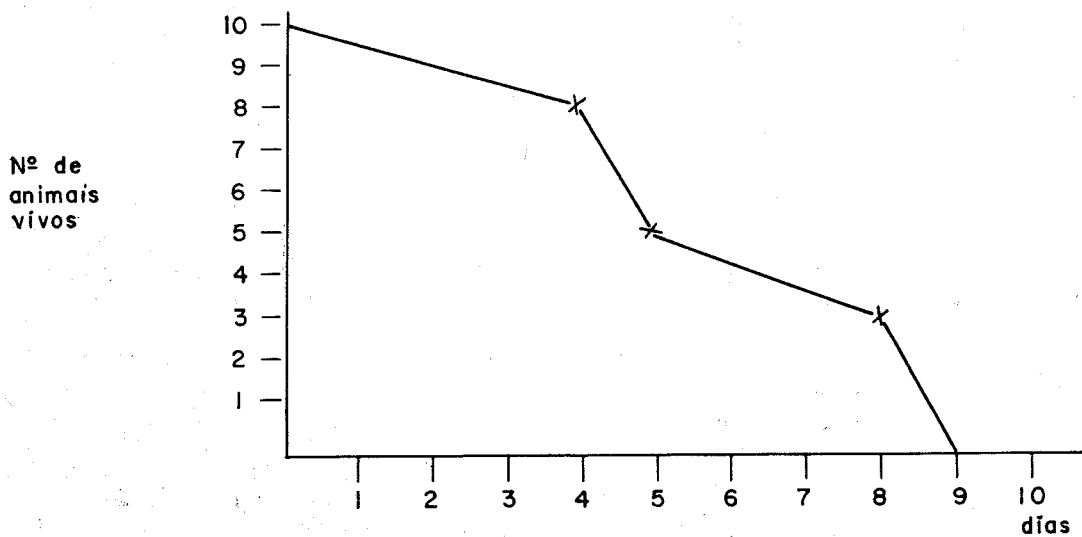
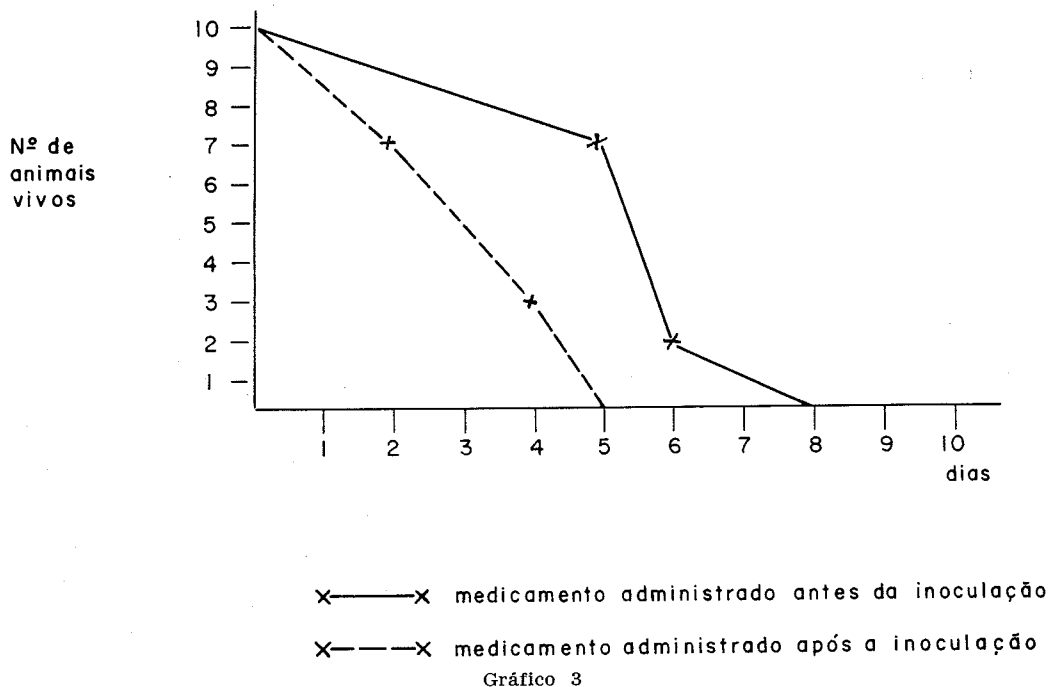
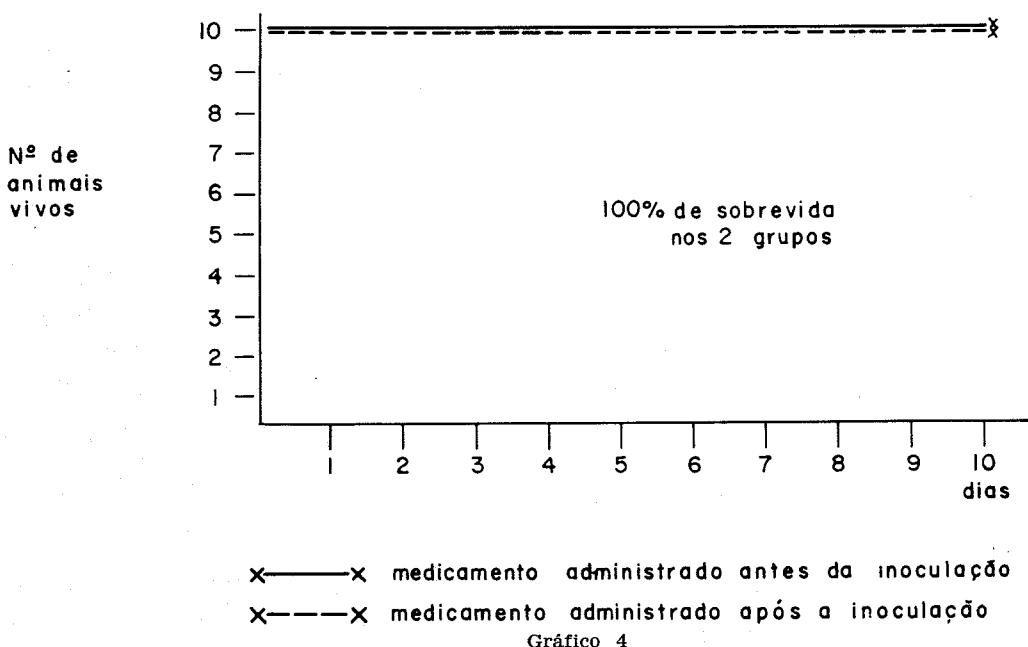


Gráfico 2

Sobrevida de ratos inoculados com T. gondii e tratados com 50 mg/kg/dia de sulfametoxazol, via oral



Sobrevida de ratos inoculados com T. gondii e tratados com 100 mg/kg/dia de sulfametoxazol, via oral



QUADRO I

Casos de toxoplasmose adquirida, forma ocular, selecionados para tratamento com o sulfametoxazol

PACIENTE	PROCEDÊNCIA	COR, IDADE, SEXO	EPIDEMIOLOGIA	LESÃO OCULAR	DIAGNÓSTICO
1) A.S.F.	Zona urbana	Branca 35 M	Relata contato íntimo com animais de campo	Foco em ativação de coriorretinite no O.E.	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/248
2) P.D.N.	Zona rural	Parda 47 M	Íntimo contato com cães e hábito alimentar com caça	Foco em ativação de coriorretinite no O.D.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/1024
3) U.M.P.	Zona urbana	Branca 17 M	—	Coriorretinite bilateral macular em atividade	Toxoplasmina + Teste do corante 1/512
4) R.L.	Zona urbana	Branca 17 M	—	Foco de coriorretinite em atividade no O.E.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/512
5) C.R.N.	Zona urbana	Branca 13 M	—	Coriorretinite macular atrófica em O.D. Foco de reativação de coriorretinite em O.E.	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/256
6) A.S.F.	Zona rural	Branca 25 M	Hábito alimentar com carne mal cozida	Iridociclite em O.E.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/1024
7) O.G.G.	Zona urbana	Branca 25 M	Íntimo contato com aves (pagão)	Coriorretinite superior nasal	Toxoplasmina +++ Teste do corante 1/2048
8) O.G.A.	Zona rural	Branca 47 M	—	Iridociclite em O.D.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/128

9) P.L.N.	Zona rural	Branca 27 M	Íntimo contato com gatos	Foco recidivante de coriorretinite em O.E.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/512
10) E.N.V.	Zona urbana	Preta 32 M	Íntimo contato com cães	Iridociclite em O.E.	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/2048
11) A.L.M.	Zona rural	Preta 20 M	Hábito alimentar com caça (lagarto, aves). Contato com cão	Coriorretinite recidivante em O.D.	Toxoplasmina +++ Teste do corante 1/4096
12) W.A.R.	Zona urbana	Branca 25 F	—	Iridociclite em O.E.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/128
13) W.C.	Zona urbana	Branca 17 M	Contato com aves	Iridociclite em O.D.	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/512
14) A.J.S.	Zona urbana	Preta 17 M	—	Foco de reativação de coriorretinite superior nasal	Toxoplasmina +++ Teste do corante 1/512
15) F.G.G.	Zona rural	Branca 24 M	Hábito alimentar com carne crua	Coriorretinite atrófica com foco reativado no quadrante temporal inferior de O.E.	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/1024
16) J.E.S.	Zona rural	Branca 9 M	—	Coriorretinite em O.E. Foco recidivante. Coriorretinite em O.D. Foco cicatrizado	Toxoplasmina + Teste do corante 1/512
17) A.C.N.	Zona urbana	Branca 15 M	—	Coriorretinite central bilateral	Toxoplasmina +++ Teste do corante 1/4096
18) M.L.S.	Zona urbana	Branca 38 F	Hábito alimentar com carne crua ou semicozida	Coriorretinite central em O.D.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/4096

QUADRO I (continuação)

Casos de toxoplasmose adquirida, forma ocular, selecionados para tratamento com o sulfametoxazol

PACIENTE	PROCEDENCIA	CÔR, IDADE, SEXO	EPIDEMIOLOGIA	LESÃO OCULAR	DIAGNÓSTICO
19) D.A.	Zona urbana	Branca 40 F	Hábito alimentar com carne de caça	Iridociclite em O.D.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/512
20) C.A.M.	Zona rural	Branca 17 M	Ingestão há muitos anos de carne de caça (aves)	Coriorretinite superior nasal. Foco em ativação em O.E.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/512
21) R.C.F.	Zona rural	Branca 33 M	—	Coriorretinite central unilat- ral em O.E.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/1024
22) C.B.F.	Zona rural	Branca 26 F	Hábito alimentar com carne de porco	Coriorretinite atrófica macular em O.D. Foco de atividade	Toxoplasmina + + + + Teste do corante 1/2048
23) J.C.F.	Zona urbana	Branca 18 M	—	Foco de coriorretinite em ati- vação em O.E.	Toxoplasmina + + Teste do corante 1/512
24) W.J.S.	Zona urbana	Branca 21 M	—	Lesão iridociclite em O.D.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/256
25) L.C.R.	Zona rural	Branca 11 M	Nutrição com animais de caça. Contato com cães	Lesão episclerite	Toxoplasmina + Teste do corante 1/128
26) J.U.	Zona urbana	Branca 51 M	—	Coriorretinite em reativação em O.E.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/1024

27) M.C.C.	Zona rural	Parda 13 F	—	Coriorretinite bilateral macular atrófica	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/4096
28) C.C.A.	Zona urbana	Branca 45 F	—	Iridociclite em O.D.	Toxoplasmina +++ Teste do corante 1/512
29) H.S.S.	Zona urbana	Preta 15 F	—	Coriorretinite central bilateral	Toxoplasmina + Teste do corante 1/1024
30) E.P.A.	Zona rural	Parda 48 M	Hábito alimentar: caça (tatu, lagarto e aves)	Foco em ativação de coriorretinite em O.D.	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/256
31) A.P.	Zona rural	Parda 33 M	Criador de porcos	Foco em ativação de coriorretinite em O.D.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/1024
32) N.M.A.F.	Zona rural	Branca 40 F	—	Episclerite em O.E.	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/2048
33) O.S.	Zona urbana	Parda 29 F	Contato com animais de campo e cães	Foco de coriorretinite em atividade em O.E.	Toxoplasmina ++ Teste do corante 1/256
34) N.S.M.	Zona urbana	Branca 26 F	—	Lesão iridociclite em O.D.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/512
35) I.F.M.	Zona rural	Parda 35 F	Contato com animais de campo (gatos e cães)	Lesão iridociclite em O.D.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/128
36) N.S.L.	Zona urbana	Branca 17 M	Íntimo contato com cães e outros animais	Foco de coriorretinite em ativação em O.D. e cicatrizado em O.E.	Toxoplasmina + Teste do corante 1/1024

foi tratado no mesmo esquema, mas a administração do medicamento foi iniciada 1 dia após a infecção experimental. Verifica-se, pelo Gráfico 3, que não há diferença apreciável entre os dois grupos tratados e o grupo testemunho (Gráfico 2):

Já os resultados obtidos com uma dose maior do sulfamídico (100 mg/kg/dia), em outro grupo de 20 animais, indicam um evidente efeito terapêutico: tanto naqueles tratados antes da inoculação como nos que receberam a sulfa sômente após a infecção experimental, o tratamento mostrou-se eficaz e impediu a morte dos animais no período de observação de 10 dias (Gráfico 4).

A sulfamida foi administrada por tempo variável, de acôrdo com a sobrevida dos animais, como pode ser deduzido pela observação dos Gráficos 3 e 4.

Os pacientes da Clínica Oftalmológica submetidos a tratamento pelo sulfametoxazol tinham diagnóstico clínico de toxoplasmose ocular, confirmado por teste de hipersensibilidade à toxoplasmina e reação sorológica de SABIN-FELDMAN. As características referentes a êsses 36 casos estão consignadas no Quadro I. Com o tratamento pelo sulfametoxazol, observou-se cicatrização da coriorretinite em todos os casos, não tendo sido verificadas recidivas até o presente. Não foi possível realizar o contrôle sorológico dos casos tratados, por dificuldades de ordem técnica.

Com relação ao caso de toxoplasmose congênita, houve regressão da sintomatologia respiratória e dos demais sintomas, com exceção da adenopatia cervical. O paciente foi submetido a tratamento cirúrgico para correção da hidrocefalia, vindo a falecer 40 dias após a intervenção.

O único sintoma secundário imputável ao tratamento foi o aparecimento de crises diarreicas em dois casos, que contudo cederam sem que fôsse necessário suspender a administração do sulfametoxazol. Os exames hematológicos permaneceram inalterados em todos os pacientes, no decorrer da terapêutica.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Ensaio terapêuticos com sulfamidas em toxoplasmose têm sido realizados por inú-

meros Autores, com resultados positivos ou negativos. Após o trabalho pioneiro de SABIN & WARREN¹⁸, em 1941, CROSS⁵ relatou a ineficácia da sulfadiazina na toxoplasmose experimental, enquanto que BIOCCHA & PASQUALIN¹, NÓBREGA & GIOVANNONI¹⁵, EYLES & COLEMAN⁷, EYLES⁶, RUBIN¹⁷ e FRENKEL & JACOBS⁸, entre outros, referem bons resultados obtidos com diversos compostos sulfamídicos.

No que se refere às experiências em animais, acreditamos que as discrepâncias encontradas na literatura corram por conta de diferenças de técnica, principalmente quanto ao inóculo, forma de administração do medicamento e amostra do organismo infetante. CAMARGO & col.⁴, por exemplo, fazem restrições ao tratamento de animais por via oral, alegando que variações individuais na ingestão da dieta não permitem avaliar com precisão a posologia ministrada. Em nosso ensaio, utilizamos a via oral para administração do sulfametoxazol aos ratos infetados e, apesar das considerações de CAMARGO & col.⁴ serem importantes, conseguimos comprovar um nítido efeito terapêutico com a dose de 100 mg/kg/dia, demonstrando assim que o medicamento foi satisfatoriamente ingerido e absorvido pelos animais. Não conseguimos contudo verificar uma diferença entre os dois tipos de tratamento, isto é: a) medicação iniciada antes da infecção experimental e b) tratamento feito sômente depois da inoculação dos animais. Acreditamos que o estudo de outros grupos de ratos, com doses intermediárias e perfeita padronização do inóculo, pudesse esclarecer melhor êsse detalhe. Mas, considerando-se que a finalidade precípua de nosso estudo era apenas a verificação preliminar, no laboratório, do efeito medicamentoso de uma droga que desejávamos ensaiar em clínica, julgamos suficiente a demonstração registrada nos Gráficos 2 e 4, que indicam, respectivamente, a sobrevida de animais não tratados e de animais que receberam 100 mg/kg/dia de sulfametoxazol.

Essas verificações experimentais parecem ter sido confirmadas em pacientes humanos; todos os casos tratados mostraram nítida regressão da sintomatologia; podemos, portanto, concluir que o sulfametoxazol é um medicamento útil na terapêutica da toxoplas-

mose adquirida, e provavelmente também na forma congênita. Somando-se a isso as características de rápida absorção, elevados índices humorais e tissulares, e boa tolerância do novo composto sulfamídico (LANGE & col.¹¹, RENTSCH¹⁶, BRANDMAN & ENGELBERG³), somos de opinião de que o sulfametoxazol merece estudos mais extensos na terapêutica da toxoplasmose.

SUMMARY

The activity of sulfamethoxazol in experimental and human toxoplasmosis

A new sulfonamide — sulfamethoxazol — was assayed in the treatment of experimental toxoplasmosis in rats, and in human cases of ocular and congenital toxoplasmosis. The results obtained in animal experiments were extremely favourable, and led to the use of sulfamethoxazol in 36 cases of human acquired toxoplasmosis and in 1 case of congenital form of the disease. All the patients showed a clear remission of the symptoms. The drug was administered by oral route for approximately 20 days, and no serious side effects were observed.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BIOCCA, E. & PASQUALIN, R. — A ação terapêutica de alguns compostos sulfamídicos na infecção experimental por toxoplasmose. *Arq. Biol.* 26:107-109, 1942.
2. BOGER, W. P. & GAVIN, J. J. — Sulfamethoxazole: Comparison with Sulfisoxazole and Sulfaethidole and cerebrospinal fluid diffusion. *Antibiot. Chemoter.* (Basel) 10: 572-580, 1960.
3. BRANDMAN, O. & ENGELBERG, R. — Metabolism studies with Ro 4-2130, a new sulfonamide. *Curr. Ther. Res.* 2:364-369, 1960.
4. CAMARGO, E. P.; CARNEIRO, M. N. R. & SILVA, L. H. P. — Associação do aminonucleosídeo da Estilomicina com a sulfadiazina na toxoplasmose experimental do camundongo. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 3:166-174, 1961.
5. CROSS, J. B. — Diasone and promine as therapeutic agents in experimental toxoplasmosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 76: 448-551, 1951.
6. EYLES, D. E. — Toxoplasmosis. Newer knowledge of the chemotherapy of toxoplasmosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 64:252-267, 1956.
7. EYLES, D. E. & COLEMAN, N. — The relative activity of common sulfonamides against experimental toxoplasmosis in the mouse. Antibiotics in the treatment of toxoplasmosis. *Amer. J. Trop. Med.* 2:54-69, 1953.
8. FRENKEL, J. K. & JACOBS, L. — Ocular toxoplasmosis: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arch. Ophthalmol.* (Paris) 59:260-279, 1958.
9. FUST, B. & BÖHNI, E. — Vergleichende experimentelle Untersuchungen mit Sulfamethoxazol, anderen Sulfonamiden und Antibiotika. Dados do Departamento Científico de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 1962.
10. JACOBS, L.; NAQUIN, H.; HOOVER, R. & WOODS, A. C. — A comparison of the toxoplasmin skin test, the Sabin-Feldman dye test and the complement fixation test for toxoplasmosis in various forms of uveitis. *Trans. Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryng.* 60: 655-669, 1956.
11. LANGE, DULONG DE ROSNAY, GUILLET-METEAU & MOUQUET — Expérimentation clinique et biologique d'un nouveau sulfamide antibactérien, le "méthyl-5-sulfanilamido-3-isoxazol" en pratique urologique. *Presse Méd.* 68:1661-1662, 1960.
12. MACHADO, O. & SILVA, S. — Toxoplasmose no diagnóstico das uveítes. *Rev. Univ. Fed. Est. Rio de Janeiro* 2:147-158, 1965.
13. MATSUMURA, T.; MORO, Y.; MUKIHASHI, S.; NAKAMOTO, T.; HASHIMOTO, Y. & SHIMIZU, Sh. — Basic and clinical studies of long-acting sulfa preparations. Dados do Departamento Científico de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 1962.
14. NISHIMURA, H.; OKAMOTO, S. & SASAKI, K. — Studies of the new sulfa drug 5-methyl-3-sulfamilamidoisoxazole. II — Blood level and distribution in the organs. Dados do Departamento Científico de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 1962.
15. NÓBREGA, P. & GIOVANNONI, M. — Sobre a ação da terramicina na toxoplasmose experimental. *Arq. Biol. São Paulo* 21:5-12, 1942.
16. RENTSCH, M. — Sulfamethoxazol, experimentelle und klinische Untersuchungen eines neuen Sulfonamids beim Kind. *Deutsch. Med. Wschr.* 87:491-498, 1962.

17. RUBIN, M. L. — Toxoplasmosis. Selected experiments. *Amer. J. Ophthal.* 43:297-298, 1957.
18. SABIN, A. B. & WARREN, J. — Therapeutic effects of the sulfamides on infection by an intracellular protozoan (*toxoplasma*). *J. Bact.* 41:80, 1941.
19. SABIN, A. B. & WARREN, J. — Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by an intracellular protozoan (*toxoplasma*). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51:19-23, 1942.

Recebido para publicação em 23/1/1967.