

ASSOCIAÇÃO DA RIFAMPICINA À ANFOTERICINA B NO TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Resultados em três pacientes tratados (*)

Bodo WANKE (1), Paulo Nolasco PEDROSA (2), Gustavo dos Santos BRÉTAS (3) e Sérgio SETUBAL (4)

RESUMO

Trabalhos experimentais demonstraram que a anfotericina B, desorganizando funcionalmente a membrana celular fúngica, permite a penetração da rifampicina no citoplasma e sua conseqüente ação contra *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e *Candida albicans*. Com metade das doses habituais de anfotericina B associada à rifampicina conseguem-se melhores resultados do que com a anfotericina B isoladamente em doses plenas. Os Autores discutem as possíveis aplicações desta associação no tratamento da paracoccidiodomicose e apresentam 3 casos desta micose em que a inatividade clínica e micológica só foi obtida após o emprego combinado destas drogas.

INTRODUÇÃO

A associação de antimicrobianos, prática bastante freqüente em terapêutica, visa evitar a emergência de mutantes resistentes, com menores dosagens de cada um dos componentes. Tendo efeito sinérgico, a combinação beneficia duplamente o paciente, diminuindo os efeitos colaterais e melhorando os resultados almejados. Na terapêutica antifúngica, por exemplo, o emprego combinado da anfotericina B com a 5-fluorocitosina (5-FC) mostrou-se capaz de evitar o fracasso terapêutico desta última, impedindo o desenvolvimento de fungos (*Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* e outras espécies de *Candida*) primariamente resistentes à 5-FC (BENNETT & col.²; MEDOFF & KOBAYASHI¹⁰; MEDOFF & col.¹¹). A tal ponto é vantajosa esta associação que se recomenda evitar o uso isolado de 5-FC (MEDOFF & KOBAYASHI¹⁰).

Bastante ilustrativo é o que se passou com o tratamento da cromoblastomicose. A 5-FC foi

a primeira droga que se mostrou eficaz para o seu tratamento, enquanto a anfotericina B isoladamente não mostrava ação contra os agentes desta micose. Com o aparecimento dos primeiros casos de resistência à 5-FC (LOPES & col.⁸) passou-se em seguida aos ensaios da associação de anfotericina B a esta droga (LOPES⁹) com bons resultados. O emprego desta associação no tratamento da cromoblastomicose fundamentou-se na experiência adquirida com o emprego da mesma no tratamento da criptococose e das candidíases sistêmicas (LOPES⁹). Este raciocínio lógico foi reforçado logo a seguir por testes "in vitro" demonstrando a ação sinérgica da anfotericina B e da 5-FC em *Fonsecaea pedrosoi* (RESENDE¹³).

O sinergismo da anfotericina B com a rifampicina foi demonstrado em modelos animais frente a *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e *Candida albicans*

(*) Trabalho realizado no Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Univ. Federal do Rio de Janeiro, Brasil

(1) Pesquisador Associado, Departamento de Micologia, Instituto Oswaldo Cruz, RJ

(2) Professor Adjunto, Dep. de Medicina Preventiva da U.F.R.J.

(3) Auxiliar de Ensino, Uni-Rio, RJ

(4) Mestrando, Depto. de Medicina Preventiva da U.F.R.J.

(BEGGS & col.¹; KITAHARA & col.⁶; KOBAYASHI & col.⁷).

A rifampicina isoladamente não tem ação antifúngica (KITAHARA & col.⁶), e, quando empregada em altas doses, pode mesmo ser deletéria (DAJANI & col.³; GOODMAN & GILMAN⁵; KITAHARA & col.⁶). A penetração da rifampicina no citoplasma e sua conseqüente ação farmacológica é possibilitada pela desorganização funcional da membrana celular fúngica causada pela anfotericina B (GOODMAN & GILMAN⁵; MEDOFF & KOBAYASHI¹⁰).

São conhecidos casos de paracoccidioidomicose que não respondem à terapêutica com a anfotericina B, ou respondem inicialmente para em seguida apresentarem novas lesões na vigência do tratamento (DEL NEGRO⁴). Tais casos representam grande dificuldade para o clínico, porque nas formas crônicas da doença a anfotericina B habitualmente é a última opção terapêutica, seja por contra-indicação (hipersensibilidade, intolerância) ou por fracasso na tentativa de tratamento com os derivados sulfanilamídicos. Selecionamos 3 casos de paracoccidioidomicose, caracterizados como "sulfa-resistentes" e nos quais a doença persistia ativa, clínica e micologicamente, apesar de doses adequadas de anfotericina B, para um ensaio clínico com a associação. Na época do ensaio não se dispunha de ketoconazol, razão porque não foi testado previamente.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

1.º caso — Paciente masculino, branco, 33 anos, agente de posto indígena. Doente há 16 meses, apresentando extensas lesões pulmonares, lesões ulceradas nas mucosas da cavidade oral e da faringe, e gânglios cervicais fistulizados. O diagnóstico foi estabelecido pela evidência do *Paracoccidioides brasiliensis* em exame microscópico direto (KOH) e cultivo do escarro, do pus de gânglio cervical e do exsudato das lesões mucosas. Submetido a sulfanilamidotterapia pela primeira vez de março a maio de 1973, não obteve melhora, sendo então iniciada a administração de anfotericina B. Com esta droga o paciente apresentou rápida remissão clínica e micológica, obtendo alta hospitalar em julho de 1973 com a dose total de 850 mg, sendo mantido ambulatorialmente com sulfa de eliminação lenta (sulfadoxina, 1 g de

5 em 5 dias). Em setembro de 1975, na vigência de sulfanilamidotterapia, apresentou recaída, com novas lesões pulmonares e gânglios cervicais fistulizados. Reiniciada a administração de anfotericina B, o paciente apresentava discretas melhoras, para em seguida piorar, evoluindo por surtos. Atingida a dose total de 3 g de anfotericina B em julho de 1976, e com a doença em franca progressão, associou-se a combinação de sulfametoxazol + trimetoprim (SMZ + TMP), na dose de 3 comprimidos de 12 em 12 horas (2,4 g de SMZ + 480 mg de TMP ao dia), sem obter melhora do paciente, surgindo manifestação clínica nova da micose no testículo direito, confirmada através de exame histopatológico e cultivo de biópsia da lesão. A dose total acumulada de anfotericina B atingia a 5 g.

Na ausência de outras opções e afastada a possibilidade de uma tuberculose associada (ausência de bactérias ácido-álcool resistentes nos materiais clínicos examinados), submetemos o paciente à associação de anfotericina B (25 mg 3 vezes por semana) e rifampicina (600 mg diários) durante 6 meses, de novembro de 1976 a abril de 1977, ocasião em que se atingiu a dose acumulada de 7 g de anfotericina B. Com este esquema terapêutico o paciente melhorou lenta e progressivamente até obter completa inatividade clínica e micológica da doença, que persistia até a última revisão em janeiro de 1983 (Tabelas I, II e Fig. 1).

2.º caso — Paciente masculino, branco, 45 anos, balconista. Doente há 9 meses, apresentando extensas lesões pulmonares e da laringe. O diagnóstico foi estabelecido pela evidência do *P. brasiliensis* em exame microscópico direto (KOH) e cultivo do escarro. Iniciada a sulfanilamidotterapia em setembro de 1977, o paciente apresentou rápida cicatrização das lesões mucosas e apreciável melhora da sintomatologia respiratória, embora não se observasse melhora radiológica das lesões pulmonares. Além disso, nos exames de escarro de controle, era persistentemente evidenciado o *P. brasiliensis*, até que, em abril de 1978, em vigência de sulfanilamidotterapia, surgiram novas lesões pulmonares, com piora dos sintomas respiratórios (tosse produtiva com escarros hemoptóicos). Iniciada a administração de anfotericina B, até atingir-se a dose de 1 g o paciente não apresentou melhora clínica, radiológica ou

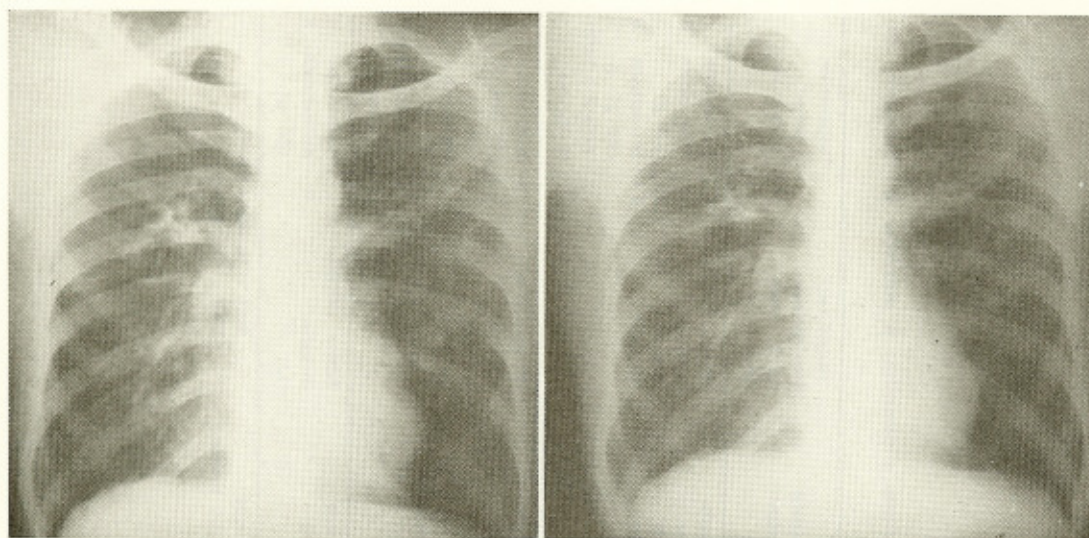


Fig. 1 — Radiografias pulmonares do primeiro caso tratado, antes (esquerda) e depois (direita) do emprego da associação da rifampicina à anfotericina B. Observar o desaparecimento do infiltrado nodular.

micológica. Associou-se então, a partir de agosto de 1978, a combinação de SMZ + TMP (2,4 g de SMZ + 480 mg de TMP ao dia) até atingir-se 2,1 g de anfotericina B, persistindo às alterações radiológicas pulmonares e escarros com numerosos *P. brasiliensis* (Tabela I).

Considerando o sucesso alcançado no caso anterior e afastada a possibilidade de uma tuberculose pulmonar associada (ausência de bactérias ácido-álcool resistentes nos exames de escarro), submeteu-se o paciente à associação de rifampicina (600 mg diários) com a anfotericina B (25 mg 3 vezes por semana) de março a agosto de 1979, atingindo-se a dose total acumulada de 4,1 g desta última. Com este esquema o paciente obteve inatividade clínica, radiológica e micológica, que persistia até junho de 1983 (Tabela II e Fig. 2).

3.º caso — Paciente masculino, branco, 50 anos, carpinteiro. Doente há 7 meses, apresentando lesões pulmonares, da laringe e da língua. O diagnóstico foi estabelecido pela evidência do *P. brasiliensis* em exame microscópico direto (KOH) de escarro e em biópsia de língua. De 1975 a 1979 o paciente fez uso irregular de sulfas, quando apresentou recaída, sendo caracterizado como "sulfa-resistente". Com a administração de anfotericina B obteve-se regressão das lesões pulmonares e da laringe. Contudo, persistia ativa a lesão ulcerada da

língua, com evidência do *P. brasiliensis* no material de raspagem da lesão, bem como no exame histopatológico de biópsia da mesma. Após 4 séries de infusões venosas de anfotericina B atingiu-se a dose total de 3,5 g, sem remissão da lesão da língua.

Considerando o fracasso até então observado, submeteu-se o paciente à associação de rifampicina (600 mg diários) com a anfotericina B (25 mg 3 vezes por semana), obtendo-se a cicatrização completa da lesão em aproximadamente 30 dias. A associação foi mantida por 3 meses, de janeiro a março de 1981, e a anfotericina B foi mantida isoladamente até maio de 1981, quando se alcançou a dose total de 4,5 g. Até o final de 1982, em revisão periódica, o paciente se apresentava sem recidiva. (Tabelas I e II).

RESULTADOS

O mesmo esquema da associação foi empregado nos 3 pacientes (600 mg/dia de rifampicina e 25 mg de anfotericina B 3 vezes por semana) e os resultados alcançados foram muito bons em todos, pois obteve-se a remissão clínica e inatividade micológica não conseguidas com os esquemas terapêuticos anteriores.

A associação foi bem tolerada pelos pacientes, não se observando efeitos colaterais atri-

T A B E L A I

Identificação dos pacientes com paracoccidioidomicose que não responderam aos esquemas terapêuticos disponíveis e submetidos à associação de rifampicina com anfotericina B

Caso n.º	Idade (anos)	Profissão	Tempo * de doença (meses)	Localização das lesões		Principais sintomas	Radiografia pulmonar	Diagnóstico (evidenciação de P. brasiliensis)	Tratamentos prévios (resistência)
				Anterior	Atual				
1	33	Agente de posto indígena	60	P	P	Dispnéia Tosse Disfagia Astenia	Infiltrado nodular Fibrose Enfisema	Direto (KOH) Culturas Biópsias (G1,MO,T)	1 — Sulfadoxina 2 — Anfotericina B (3,0 g) 3 — Anfotericina B (5,0 g) + (SMZ + TMP) (6 meses)
	M			G1	T				
2	45	Balcônista	22	P	P	Dispnéia Rouquidão Tosse com hemoptóicos Astenia	Infiltrado nodular Áreas de consolidação e cavitação	Direto (KOH) (escarro) Culturas (escarro)	1 — Sulfadoxina 2 — Anfotericina B (1,0 g) 3 — Anfotericina B (2,1 g) + (SMZ + TMP) (6 meses)
	M			La					
3	50	Carpinteiro	67	P	Li	Tosse Rouquidão Dor (Li)	Infiltrado nodular	Direto (KOH) Biópsias (Li)	1 — Sulfadoxina 2 — Anfotericina B (3,5 g)
	M			La Li					

P = Pulmões

O = Oral

La = Laringe

T = Testículo

SMZ = Sulfametoxazol

M = Mucosa

F = Faringe

Li = Língua

G1 = Gânglio linfático

TMP = Trimetoprim

* Ao iniciar-se a associação de rifampicina com anfotericina B.

WANKE, B.; PEDROSA, P. N.; BRÉTAS, G. dos S. & SETÚBAL, S. — Associação da rifampicina à anfotericina B no tratamento da paracoccidioidomicose. Resultados em três pacientes tratados. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 26:205-211, 1984.

TABELA II
Resultados obtidos com o esquema terapêutico da associação da rifampicina com a anfotericina B

Caso n.º	Duração do esquema	Avaliação da doença ao final da associação				Efeitos colaterais da associação*	Tempo de seguimento após uso da associação
		Clínica	Radiografia pulmonar	Ex. micológicos			
				Direto (KOH)	Culturas		
1	6 meses 11/76-4/77	Cura	Fibrose residual Enfisema	Negativos	Negativas	—	6 anos
2	6 meses 3/79-8/79	Cura	Fibrose residual Calcificação	Negativos	Negativas	—	46 meses
3	3 meses 1/81-3/81	Cura	Fibrose residual**	Negativos	Negativas	—	20 meses

* Não foram observados efeitos colaterais imputáveis à rifampicina ou à associação, persistindo, contudo, os efeitos colaterais comuns ao uso da anfotericina B.

** Já observada ao iniciar-se a associação.

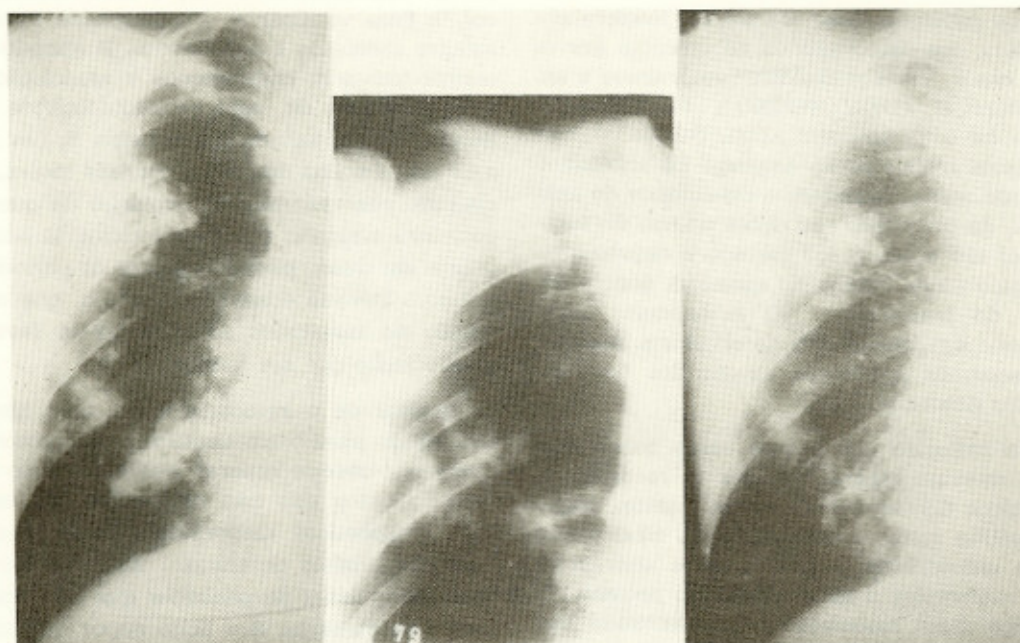


Fig. 2 — Radiografias do pulmão direito do segundo caso, antes (à esquerda e ao centro em tomografia evidenciando cavitação) e depois (direita) do emprego da associação da rifampicina à anfotericina B. Observar a absorção do infiltrado nodular e a fibrose e calcificação residuais (à direita).

buíveis à rifampicina. A anfotericina B foi melhor tolerada nas doses menores da associação do que anteriormente.

DISCUSSÃO

Para o tratamento específico da paracoccidioidomicose os médicos dispõem atualmente

dos derivados sulfanilamídicos (sulfas), da associação sulfametoxazol + trimetoprim (SMZ + TMP), da anfotericina B e do ketoconazol.

Devido aos bons resultados terapêuticos obtidos, à boa tolerância pelos pacientes e aos baixos preços, as sulfas ainda podem ser consideradas preferenciais no controle da para-

coccidiodomicose, desde que empregadas em doses corretas e por tempo prolongado, no mínimo de dois anos (DEL NEGRO⁴). Mesmo nos casos corretamente tratados podem ser observadas recaídas precoces ou tardias, o que torna importante submeter os pacientes a revisões periódicas (semestrais ou anuais) após a suspensão do tratamento. Se esta revisão periódica for impraticável, os pacientes devem ser alertados sobre possíveis recaídas e orientados para que retornem ao mesmo hospital para novo tratamento.

A associação SMZ + TMP está indicada para os casos de "sulfa-resistência", principalmente pacientes em que a anfotericina B é contra-indicada. Nestes casos podem ser obtidos bons resultados com doses adequadas desta associação (PEDROSA & col.¹²).

Nos pacientes com alergia ou intolerância às sulfas, nos casos agudos ou crônicos graves e nos casos "sulfa-resistentes" emprega-se a anfotericina B (DEL NEGRO⁴; PEDROSA & col.¹²) ou o ketoconazol (DEL NEGRO⁴). As principais restrições ao emprego da anfotericina B são a sua toxicidade e dificuldade de aplicação. As principais restrições ao uso do ketoconazol são o seu preço elevado e esquema terapêutico ainda indefinido quanto à dose e duração do tratamento. O ketoconazol ainda não pode ser considerado de eficiência superior aos esquemas anteriores, apesar dos bons resultados descritos⁴.

No primeiro dos nossos casos acima descritos estavam esgotados todos os recursos terapêuticos disponíveis na época. Assim, julgamos válido testar a associação da rifampicina com a anfotericina B, pois a outra alternativa seria contemplar a lenta agonia do paciente. O emprego desta associação fundamentou-se nos trabalhos experimentais que demonstraram a ação sinérgica da combinação em *H. capsulatum* (KITAHARA & col.⁶; KOBAYASHI & col.⁷), *B. dermatitidis* (KITAHARA & col.⁶) e em *C. albicans* (BEGGS & col.¹; MEDOFF & col.¹¹).

Embora a associação da rifampicina à anfotericina B ainda não tenha sido ensaiada "in vitro" contra *P. brasiliensis*, nem em modelo de animal de experimentação com paracoccidiodomicose, o resultado obtido no primeiro

caso descrito foi muito encorajador, mormente levando-se em conta um seguimento de seis anos sem recaída.

O emprego da associação da rifampicina com a anfotericina B no segundo e terceiro casos descritos deveu-se a situações semelhantes ao do primeiro, obtendo-se igualmente bons resultados, sem se observar recaída da doença com 46 e 20 meses de seguimento, respectivamente, após o término do tratamento.

Os resultados favoráveis obtidos nos três pacientes permitem supor que a rifampicina, conquanto isoladamente não tenha ação antifúngica, em associação com a anfotericina B tenha atividade contra *P. brasiliensis*, através de um mecanismo idêntico ao observado com a associação contra *H. capsulatum* e *B. dermatitidis* (KITAHARA & col.⁶; KOBAYASHI & col.⁷). Para verificar se a rifampicina deve ser sempre associada à anfotericina B quando esta estiver indicada, empregamos a associação em três pacientes de paracoccidiodomicose que nunca fizeram uso da anfotericina B, nas mesmas doses acima descritas, por três meses, sem contudo observar melhor evolução do que nos pacientes tratados com anfotericina B isoladamente em doses plenas e por igual período de tempo. Deve-se considerar, porém, que a obtenção de resultados semelhantes já favorece a associação por ser menos tóxica.

Apesar de o ketoconazol ser uma alternativa válida para o tratamento da paracoccidiodomicose, deve-se esperar que continuem aparecendo casos que não respondem aos esquemas terapêuticos disponíveis, sendo particularmente difíceis de tratar. Assim como são conhecidos casos de pacientes que não respondem à anfotericina B é lícito supor que apareçam casos resistentes também ao ketoconazol. Como tanto a anfotericina B quanto o ketoconazol levam a uma desorganização funcional da membrana celular fúngica, pode-se especular que a associação da rifampicina ao ketoconazol também atue sinérgicamente, tornando-se potencialmente útil para a prática médica. Concordamos com MEDOFF & KOBAYASHI¹⁰ quando afirmam que várias combinações de drogas antifúngicas merecem maior atenção para ensaios "in vitro" e "in vivo".

SUMMARY

Association of Amphotericin B and Rifampicin in the treatment of paracoccidioidomycosis. Report of efficacy in three cases.

Experimental data have shown that low concentration of amphotericin B disrupts of the fungal cellular membranes, enhancing entrance of rifampicin into cytoplasm, where it acts specifically as an antifungal agent against *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* and *Candida albicans*. Amphotericin B in half dosage combined with rifampicin is more effective than when used alone in full dosage.

The Authors discuss the possible indications of this association in the therapy of paracoccidioidomycosis, and report its efficacy in three cases of this disease only controlled after its use.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BEGGS, W. H.; SAROSI, G. A. & ANDREWS, F. A. — Synergistic action of amphotericin B and rifampin on *Candida albicans*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 110: 671-673, 1974.
2. BENNETT, J. E.; DISMUKES, W. E.; DUMA, R. J.; MEDOFF, G.; SANDE, M. A.; GALLIS, H.; LEONARD, J.; FIELDS, B. T.; BRADSHAW, M.; HAYWOOD, H.; MCGEE, Z. A.; CATE, T. R.; COBBS, C. G.; WARNER, J. F. & ALLING, D. W. — A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.* 301: 126-131, 1979.
3. DAJANI, B. M.; KASIK, J. E. & THOMPSON, J. S. — Effect of rifampin on the immune response in guinea-pigs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3: 451-455, 1973.
4. DEL NEGRO, G. — Tratamento. Controle de cura. Profilaxia. In: *Paracoccidioidomicose (Blastomicose sul-americana)*. G. Del Negro, C. S. Lacaz & A. M. Fiorillo (editores). São Paulo, Sarvier — Edusp, 1982, pp. 271-283.
5. GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. — The pharmacological basis of therapeutics. Sixth ed. New York, Macmillan Publishing Co., Inc., 1980, pp. 1203-1206 e 1233-1236.
6. KITAHARA, M.; KOBAYASHI, G. S. & MEDOFF, G. — Enhanced efficacy of amphotericin B and rifampicin combined in treatment of murine histoplasmosis and blastomycosis. *J. Infect. Dis.* 133: 663-668, 1976.
7. KOBAYASHI, G. S.; MEDOFF, G.; SCHLESSINGER, D.; KWAN, C. N. & MUSSER, W. E. — Amphotericin B potentiation of rifampicin as an antifungal agent against the yeast phase of *Histoplasma capsulatum*. *Science* 177: 709-710, 1972.
8. LOPES, C. F.; ALVARENGA, R. J.; CISALPINO, E. O. & RESENDE, M. A. — Casos de cromomicose resistentes à 5-fluorocitosina. *An. Brasil. Dermat.* 53: 1-9, 1978.
9. LOPES, C. F. — Recent developments in the therapy of chromoblastomycosis. In *PAHO Sc. Publ. n.º 396*, Washington, D.C., 1981, pp. 344-349.
10. MEDOFF, G. & KOBAYASHI, G. S. — Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N. Engl. J. Med.* 302: 145-155, 1980.
11. MEDOFF, G.; KOBAYASHI, G. S.; KWAN, C. N.; SCHLESSINGER, D. & VENKOV, P. — Potentiation of rifampicin and 5-fluorocytosine as antifungal antibiotics by amphotericin B. *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)* 69: 196-199, 1972.
12. PEDROSA, P. N.; WANKE, B. & COURA, J. R. — Emprego da associação sulfametoxazol + trimetoprim no tratamento da paracoccidioidomicose (Blastomicose sul-americana). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 8: 159-165, 1974.
13. RESENDE, M. A. — Ação sinérgica da anfotericina B e 5-fluorocitosina em *Fonsecaea pedrosoi*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 21: 344-346, 1979.

Recebido para publicação em 31/8/1983.