

EDITORIAL

NOVOS CONCEITOS SOBRE OS ANTIMONIAIS PENTAVALENTES NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

Em reuniões patrocinadas pela Organização Mundial da Saúde, o tratamento da leishmaniose cutâneomucosa foi discutido em Brasília em 1979², o da leishmaniose visceral em Nairobi em 1982³ e da leishmaniose cutânea do velho mundo, em Jerusalém, em 1983⁴. Todos estes três grupos concordaram que para o tratamento sistêmico dessas patologias as drogas de escolha eram os antimoniais pentavalentes.

Contudo, todos recomendaram diferentes esquemas terapêuticos. Esta divergência é compreensível quando se considera a variação de resposta ao tratamento entre os diferentes tipos de leishmaniose humana.

Este desacordo não ocorre somente como uma consequência das espécies infectantes da *Leishmania*, mas devido a diferentes-respostas do hospedeiro. No Brasil, um bom exemplo é o da *Leishmania mexicana amazonensis*, que habitualmente produz uma lesão de pele limitada e fácil de tratar, mas pode levar à leishmaniose cutânea difusa para a qual não há resposta terapêutica.

De Quênia, novas sugestões práticas vêm aparecendo, para o uso dos antimoniais^{1 5 6}. O calazar queniano, ao contrário do seu equivalente no Brasil, é freqüentemente resistente ao tratamento convencional com antimonial. Autores de Quênia têm usado como critério de cura o desaparecimento de amastigotas das punções esplênicas seriadas. Este parâmetro associado ao desaparecimento da febre, da regressão da hepatoesplenomegalia, da normalização dos exames hematológicos e dos níveis de imunoglobulinas tornam a avaliação do tratamento mais fácil do que é possível na leishmaniose mucocutânea.

Baseados em estudos farmacodinâmicos realizados inicialmente no Walter Reed Army Hospital, em Washington, estes pesquisadores têm aplicado maiores doses de antimônio base, por um período mais longo do que o habitual, com boas respostas e poucos efeitos colaterais. Em Quênia é utili-

NEW LIGHT ON PENTAVALENT ANTIMONIALS IN THE TREATMENT OF LEISHMANIASIS

At meetings sponsored by the World Health Organisation the treatment of mucocutaneous leishmaniasis was discussed in Brasília in 1979², of visceral leishmaniasis in Nairobi in 1982³ and of old world cutaneous leishmaniasis in Jerusalem in 1983⁴. All three groups agreed that for systemic therapy pentavalent antimonials were the drugs of choice.

However all recommended different dosage schedules. This diversity is understandable when one considers the variation in response to treatment among the different types of human leishmaniasis. This variation occurs not only as a consequence of the infecting species of *Leishmania* but due to a different host response. A good example in Brazil is *Leishmania mexicana amazonensis* which usually produces an easy to treat limited skin lesion but can induce diffuse cutaneous leishmaniasis for which there is no therapeutic answer.

From Kenya comes new practical suggestions for the use of antimonials^{1 5 6}. Kenyan Kala azar unlike its equivalent in Brazil is frequently resistant to conventional antimonial treatment. Kenya workers have used the disappearance of amastigotes from sequential splenic aspirates as a criterion of cure. This together with disappearance of fever, regression of hepatosplenomegaly and normalisation of the haematological and immunoglobulin abnormalities make assessment of the effect of treatment easier than that possible in mucocutaneous leishmaniasis.

Based on pharmacodynamic studies carried out initially at the Walter Reed Army Hospital in Washington, these workers have given higher doses of antimony base for longer periods than is usual with a good response and few side effects. One dosage schedule employed in Kenya utilised 20mg Sb^v per kilo body weight twice daily for thirty days.

These findings have relevance to the treatment of mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis braziliensis*, a common human

zado um esquema de 20mg de Sb^V por kg/duas vezes ao dia durante 30 dias.

Estes achados são de relevância para o tratamento da leishmaniose mucosa causada pela *Leishmania braziliensis braziliensis*, um parasito humano comum em muitas partes do Brasil. Dos estudos de Quênia, ficou claro a mensagem que a terapia interrompida deveria ser abandonada. Em Brasília, por exemplo, há muitos anos nós temos prescrito para um homem de 60 quilos a dose de 28mg de Sb^V por kg e por dia durante 10 dias, seguidos de 10 dias de descanso, repetindo-se a série seguindo-se de mais 10 dias de descanso antes do esquema final. Nós temos tido recidivas com este esquema⁶. Desde que tanto o pentostam como o glucantime são rapidamente excretados pelo rim⁷, tais períodos de descanso são considerados como farmacologicamente errôneos podendo mesmo induzir à resistência. Da mesma maneira o nível de retenção nos tecidos da pequena fração da droga que não é excretada pelo rim só se estabiliza depois de 10 dias, tempo em que já foi suspensa a droga, no esquema acima. Uma recomendação atual é 20mg de Sb^V por kg/dia durante 30 dias.

Em Brasília, nós começamos a usar este esquema para prover uma terapia mais contínua em pacientes com infecção pela *L.b. braziliensis* e deste modo afastar os perigos de metástases na doença cutânea e melhor chance de cura dos pacientes com a forma mucosa. Em consequência disto nós estamos usando menos a anfotericina B. Infelizmente, nós registramos alteração tubular renal que está ainda sob investigação⁹.

Todavia, estamos esperançosos que os esquemas terapêuticos com glucantime contínuo sejam recomendados na infecção pela *L.b. braziliensis*. Isto teria como consequências a diminuição do tempo de hospitalização, tornaria a aplicação mais fácil em trabalhos de campo e levaria ao melhor uso do glucantime fornecido pelo Ministério da Saúde do Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anabwani GM, Nigra JA, Dimiti G, Bryceson ADM. Comparison of two dosage schedules of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. Lancet 1: 210-213, 1983.
2. Anonymous. Report of the workshop on the chemotherapy of mucocutaneous leishmaniasis.

parasite in many parts of Brasil. One clear message from the Kenya studies is that we should abandon interrupted therapy. For example for many years in Brasília for a 60 kilo man we have used 28mg Sb^V per kilo per day for 10 days followed by 10 days rest, repeated the course, followed by a further ten days rest before a final course. We have had relapses with this schedule⁷. Since both pentostam and glucantime are rapidly excreted by the kidney⁸ such rest periods are regarded as pharmacologically unsound and may induce resistance. Also the level of tissue retention of the small drug fraction which is not excreted by kidney only stabilises after ten days, the time we have been stopping the drug in the schedule given above. A current recommendation is 20mg Sb^V per kilo per day for 30 days.

In Brasília we have begun to use this schedule to provide more continuous therapy in patients with *L.b. braziliensis* infections and thus curb the dangers of metastasis in cutaneous disease and provide a better chance of cure for patients with mucosal disease. We are using less amphotericin B as a result. Unfortunately we have documented a renal tubular defect which is still under investigation⁹. However we are hopeful that continuous schedules of glucantime therapy will be a standard recommendation in *L.b. braziliensis* infections. This will shorten hospital stay, be easier to apply under field conditions and make better use of the glucantime provided by the Brazilian Ministry of Health.

World Health Organization TDR/LEISH/MCL/79 3, 1979.

3. Anonymous. Report of the informal meeting on the chemotherapy of visceral leishmaniasis. World Health Organization TDR/CHEMILEISH/VL/82 3, 1982.
4. Anonymous. Report of the workshop on chemotherapy of old world cutaneous leishmaniasis. World Health Organization TDR/LEISH/CL-JER/83 3, 1983.
5. Chulay JD, Bhatt SM, Muigai R, Ho M, Gachihi G, Were JBO, Chungu C, Bryceson ADM. A comparison of three dosage regimens of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. The Journal of Infectious Diseases 148: 148-155, 1983.
6. Chulay JD, Anzeze EM, Kohch DK, Bryceson ADM. High dose sodium stibogluconate treatment of cutaneous leishmaniasis in Kenya. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 77: 717-721, 1983

7. Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT. Renal clearance of pentavalent antimonial (Sodium stibogluconate). *Lancet* 2: 226-29, 1980.
8. Sampaio RNR, Rocha RAA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. Leishmaniose tegumentar americana. Casuística do Hospital Escola da UnB. *Anais Brasileiro de Dermatologia* 55: 69-78, 1980.
9. Veiga JPR, Wolf ER, Sampaio RN, Marsden PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet* 2: 569, 1983.

Philip Davis Marsden
Núcleo de Medicina Tropical
Universidade de Brasília