

RESUMO DE TESE

UTILIZAÇÃO DO ISOTIONATO DE PENTAMIDINA PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença endêmica no Brasil, de grande morbidade e, quando a LTA é ocasionada pela *Leishmania (V) braziliensis*, pode acometer mucosas, inclusive da laringe e traquéia, provocando insuficiência respiratória e óbito. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os antimoniais pentavalentes são a droga de escolha para o tratamento da LTA, mas falhas terapêuticas e alto índice de recidivas ocorrem na forma mucosa tratada com este medicamento. A pentamidina é considerada como droga de segunda escolha, embora existam poucos trabalhos na literatura avaliando esta no tratamento. Neste trabalho foram tratados dezessete pacientes com leishmaniose mucosa (LM), diagnosticada por reação intradérmica de Montenegro, sorologia empregando-se a reação de imunofluorescência indireta (RIFI), exame anatomopatológico e reação imunohistoquímica da biópsia da lesão. Foi utilizada a pentamidina na dose de 4mg/kg em dias alternados. Semanalmente era realizada avaliação otorrinolaringológica para se verificar atividade da lesão e o tratamento era interrompido quando ocorria a cicatrização da(s) lesão(ões). Após o término do tratamento e a cada três meses, por um período não determinado de tempo, era realizada, avaliação clínica e otorrinolaringológica, dosagem da glicemia de jejum, dosagem sérica da uréia e da creatinina e reação sorológica para leishmaniose. Seis (35,2%) pacientes relataram tratamento prévio, um não recordava qual droga havia utilizado, um fez uso de cetoconazol 200mg ao dia por um ano, em três foi empregado o Glucantime® e destes, um desenvolveu mialgia intensa após uso de 6 ampolas a qual motivou a interrupção do tratamento, outro recebeu 2 ampolas ao dia por 30 dias sem melhora e outro não recorda dose recebida. Por fim, um paciente fez uso de Glucantime®, 2 ampolas ao dia por quinze dias, tendo completado três ciclos com intervalos de quinze dias, sem resolução do quadro clínico e após, utilizou anfotericina B com dose acumulada de 1,800 mg também sem cicatrização da lesão. A reação

UTILIZATION OF PENTAMIDINE ISOTHIANATE FOR MUCOSAL LEISHMANIASIS TREATMENT

American tegumental leishmaniasis (ATL) is an endemic disease of high morbidity in Brazil and, when caused by *Leishmania (V) braziliensis*, it may involve the mucosae, including the larynx and trachea, provoking respiratory failure and death. According to the World Health Organization, pentavalent antimonials are the drugs of choice for the treatment of ATL, but the treatment failure and a high rate of recurrence occur in the mucosal form treated with these medications. Pentamidine is considered to be the second-choice drug, although few papers are available in the literature about the assessment of this treatment. In the present study we treated 17 patients with mucosal leishmaniasis (ML) diagnosed by the Montenegro skin test, by serology using the indirect immunofluorescence reaction (IIRF), anatomopathological examination, and immunohistochemistry of a lesion biopsy. Pentamidine was used at the dose of 4mg/kg on alternate days. Otorhinolaryngologic evaluation was performed weekly to determine activity of the lesion, and treatment was discontinued when healing of the lesions(s) occurred. At the end of treatment and at 3-month intervals for an undetermined period of time, clinical and otorhinolaryngologic evaluation was performed, as well as measurement of fasting glycemia, serum urea and creatinine, and a serologic test for leishmaniasis. Six (35.2%) patients reported previous treatment, one did not remember which drug he had been using, one took 200mg/day ketoconazole for one year, and three took glucantime. Of these three patients, one developed intense myalgia after the use of 6 ampoules, a fact that motivated treatment interruption, another received 2 ampoules/day for 30 days with no improvement, and another could not remember the dose received. Finally one patient took glucantime (2 ampoules/day for 15 days) and completed three cycles separated by 15-days intervals without a resolution of the clinical picture. This patient later took a cumulative dose of 1800mg amphotericin B, again without healing of the lesion. The Montenegro skin test was positive in all patients. Histopathological examination showed nonspecific inflammatory lesions in 16 (94.1%) patients and amastigote

intradérmica de Montenegro foi positiva em todos os pacientes. Ao exame histopatológico observou-se alterações inflamatórias inespecíficas em dezesseis (94,1%) pacientes e em somente um detectou-se a presença de formas amastigotas de leishmânia. A reação de imunohistoquímica foi realizada em dezesseis doentes, sendo positiva em doze (70,5%). Anteriormente a terapêutica, todos os dezessete doentes apresentaram reação sorológica (RIFI) positiva. Após a terapêutica, o seguimento da RIFI apresentou os seguintes resultados: títulos inalterados em oito (47,0%) doentes com seguimento médio de 13,5 meses e extremos de 3 a 37 meses; diminuição dos títulos em 3 (17,6%) com acompanhamento médio de 14,6 meses e limites de 6 a 24 e por fim, negatização em 6 (35,2%) com média de seguimento de 11,6 meses e extremos de 7 a 23. Com o tratamento pelo isotionato de pentamidina a cicatrização das lesões ocorreu em dezesseis (94,1%) pacientes. A dose necessária para obter a cicatrização das lesões foi em média de 2872mg, variando de 2025 a 4320mg. O período médio de seguimento foi de 13,35 meses com extremos de 3 a 37 meses. Um (6,25%) doente apresentou recidiva, após quatro meses do término da medicação. Quanto a tolerância ao medicamento, sete (41,1%) pacientes nada apresentaram. Entretanto, em dez (58,8%) observou-se os seguintes distúrbios: aumento dos níveis de uréia e creatinina em 8 (47,0%) e leucopenia em um (5,8%), que regrediram com o espaçamento da dose da pentamidina, não sendo necessário suspender o tratamento. Uma mulher desenvolveu diabetes mellitus; sendo tratada inicialmente com insulina, posteriormente com glibenclamida e finalmente somente dieta. Atualmente a paciente apresenta glicemias de jejum e hemoglobina glicosilada normais. O isotionato de pentamidina é eficaz para o tratamento e cicatrização das lesões da LM e foi eficiente em casos onde houve falha terapêutica com antimoniais, anfotericina B e cetoconazol. Em somente um caso o tratamento necessitou ser interrompido devido a efeitos colaterais. Para parte dos pacientes não houve correlação entre os títulos da sorologia por RIFI e a cicatrização das lesões.

leishmania forms were observed in only one patient. Immunohistochemistry carried out on 16 patients was positive in 12 (70.5%). Before treatment, all 17 patients had presented a positive IIRF. After treatment, follow-up of IIRF presented the following results: unchanged titers in eight (47.0%) patients with a mean follow-up of 13,5 months (range: 3 to 37 months), reduced titers in 3 (17.6%) with a mean follow-up of 14,6 months (range: 6 to 24 months), and negativity in 6 (35.6%) with a follow-up of 11,6 months (range: 7 to 23 months). Treatment with pentamidine isothionate led to healing of the lesions in 16 (94.1%) patients. The mean dose needed to obtain healing of the lesions was 2872mg, ranging from 2025 to 4320mg. Mean follow-up time was 13.3 months (range: 3 to 37 months). One (6.25%) patient presented a recurrence four months after the end of treatment. With respect to tolerance of the medication, seven (41.1%) patients had no symptoms. However, 10 (58.8%) patients presented the following disorders: increased urea and creatinine levels in 8 (47.0%) and leucopenia in one (5.8%), which regressed with spacing of the pentamidine dose, with no need to interrupt treatment. One woman developed diabetes mellitus and was first treated with insulin, later glibenclamide and finally only by the appropriate diet. The patient currently shows normal fasting glycemia and glycosylated hemoglobin. Pentamidine isothionate is effective for the treatment and healing of ML lesions and was efficient in cases in which treatment with antimonials, amphotericin B and ketoconazole failed. Only in one case was it necessary to discontinue treatment due to the side effects. For some of the patients there was no correlation between serology titers by IIRF and healing of the lesions.

Valdir Sabbaga Amato

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do Título de Mestre.
São Paulo, SP, Brasil, 1997.