

## TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA, COM LESÃO EM MUCOSA, POR MEIO DO ISOTIONATO DE PENTAMIDINA

**Valdir Sabbaga Amato, Juliane Gomes de Paula, Rui Imamura, Vicente Amato Neto, Maria Irma Seixas Duarte, Maria Ivete Castro Boulos, Marcos Boulos, Antonio Carlos Nicodemo e João Silva de Mendonça**

*Dez pacientes com leishmaniose tegumentar americana, acometidos de lesão em mucosa, foram tratados por meio do isotionato de pentamidina na dose de 4mg/kg, em dias alternados, por via endovenosa. A posologia média correspondeu a 2.140mg. A cicatrização das lesões ocorreu em 9 (90%) dos pacientes que completaram o tratamento. Não houve recidiva no período de acompanhamento de 1 a 24 meses (média de 7,7 meses). Uma paciente interrompeu o tratamento, antes da cicatrização da lesão, por ter desenvolvido diabetes melito. Em 3 (30%) pacientes, o exame de sangue mostrou aumento da uréia e da creatinina e leucopenia, corrigido pelo espaçamento da administração do medicamento. O isotionato de pentamidina é eficiente na cicatrização das lesões, mas há necessidade de melhor avaliação de seu valor na prevenção das recidivas.*

*Palavras-chaves: Leishmaniose tegumentar americana. Lesão em mucosa. Tratamento da leishmaniose. Isotionato de pentamidina.*

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é zoonose de animais silvestres, sobretudo de roedores, sendo transmitida por certas espécies de flebotomíneos de florestas tropicais. Seres humanos são sempre suscetíveis, não fazendo habitualmente parte da cadeia de veiculação, podendo adquirir a doença quando desequilibram, de modo intencional, o ecossistema florestal primitivo, no qual coexistem os mamíferos reservatórios, os insetos vetores e o agente etiológico<sup>2</sup>. Ultimamente, entretanto, a LTA tem mostrado no Brasil certos aspectos epidemiológicos distintos dos considerados clássicos, manifestando-se pelo surgimento de focos endêmicos aparentemente sem qualquer ligação com a floresta<sup>2,8</sup>. Os agentes causadores

desta endemia são protozoários digenéticos da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanomastidae* e gênero *Leishmania*. No Brasil, três principais espécies ocasionam a LTA: *L. amazonensis*, *guyanensis* e *braziliensis*<sup>8</sup>. No continente americano, várias espécies de flebotomos (*Diptera*, *Psycodidae*, *Phlebotominae*), componentes dos gêneros *Lutzomyia* e *Psychodopygus*, disseminam a protozoose. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de contrair a enfermidade e 12 milhões estão infectadas, convindo frisar que se trata de problema predominante em regiões tropicais e subtropicais de países em desenvolvimento<sup>3</sup>.

Na doença humana, devida à *L. braziliensis*, após período de incubação com duração de 15 a 60 dias, surge nódulo pruriginoso, que progride para úlcera redonda ou oval, grande, rasa, com bordas elevadas, coloração violácea e pouca dor. Pode existir uma ou várias lesões. É freqüente o envolvimento do cordão linfático. A cura espontânea das lesões está comprovada na literatura. Metástases para a mucosa de nasofaringe, orofaringe, laringe e traquéia são complicações que podem ocasionar destruição de tecidos, dificuldade à alimentação em virtude da disfagia, ou até mesmo traqueomalácia<sup>1,8</sup>.

---

Laboratório de Investigação Médica/Patologia das Moléstias Infecciosas, do Hospital das Clínicas e Departamentos de Doenças Infecciosas e Parasitárias e de Oftalmologia e Otorrino-Laringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dr. Valdir Sabbaga Amato. Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias/FMUSP. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 05403-900 São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 21/11/95.

De acordo com a OMS, os antimoniais pentavalentes são os fármacos preferíveis para o tratamento da LTA, mas desde quando começaram a ser usados, na primeira década deste século, observou-se precária resposta quanto aos acometimentos de mucosas<sup>11</sup>. Por exemplo, em estudo realizado por Sampaio e cols<sup>10</sup>, entre 71 pacientes com LTA dessa natureza houve insucesso no que tange a 24.

Dois aspectos devem ser levados em conta a propósito dos resultados não desejados: fatores pertinentes ao agente causal e fatos referentes à imunidade do hospedeiro. A respeito do protozoário, recentemente foi demonstrado que a resposta ao tratamento depende da cepa. Assim, a *L. braziliensis*, quando comparada com a *L. mexicana*, mostrou-se menos sensível aos antimoniais pentavalentes<sup>3,9</sup>.

A pentamidina e a anfotericina B são tidas pela OMS como medicamentos de segunda escolha para o tratamento da LTA<sup>11</sup>. Na forma cutânea, a pentamidina já foi utilizada e considerada como eficaz; todavia, tornou-se patente a necessidade de avaliar melhor sua utilidade, quando há comprometimento de mucosa. Agora, relatamos observações calçadas em casuística mais numerosa com o intuito de contribuir no sentido de ampliar conhecimentos atinentes ao tipo em questão da parasitose.

## MATERIAL E MÉTODOS

No período de novembro de 1993 a setembro de 1995 tratamos oito homens e duas mulheres, com idade média de 62,3 anos e extremos de 46 e 72. Eram procedentes dos Estados da Bahia, de Minas Gerais, de São Paulo e do Paraná, em números de quatro, três, dois e um respectivamente. Em seis havia relato de lesão cutânea anterior com demora na cicatrização. No momento do tratamento todos tinham lesão de mucosa associada ou não com à lesão cutânea. Cinco pacientes tinham comprometimento das fossas nasais, quatro das fossas nasais e orofaringe e um do pálato.

Além do exame clínico, o diagnóstico foi confirmado, em todos, por meio da reação intradérmica de Montenegro, prova sorológica pela técnica da imunofluorescência indireta tendo como antígeno promastigotas de *L. amazonensis* e exame otorrinolaringológico com biópsia e exame histoquímico. A imunohistoquímica feita com anticorpo policlonal,

produzido no Laboratório de Investigação Médica-Patologia das Moléstias Infecciosas, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, através da inoculação em cobaias de *L. amazonensis* foi positiva, somente em seis dos nove pacientes em que foi processada. Não realizamos culturas ou inoculações em cobaias de fragmentos obtidos por biópsias, devido às baixas positivities na modalidade mucosa da leishmaniose tegumentar americana<sup>6</sup>. Para serem incluídas no estudo, antes do início do tratamento, as dosagens de glicose, uréia e creatinina no sangue tinham de ser normais.

Todos os pacientes foram internados na Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", onde receberam o isotionato de pentamidina ("Pentacarinat, Rhodia Farma Ltda") na posologia de 4 mg/kg por aplicação, em dias alternados, pela via endovenosa.

Durante o período do tratamento, de dois em dois dias, foram colhidas amostras de sangue para dosagens de glicose, uréia e creatinina e, de cinco em cinco dias para contagens de leucócitos e plaquetas.

Após a alta hospitalar os enfermos foram seguidos, trimestralmente, em Ambulatório, durante um período de 1 a 24 meses (em média de 7,7 meses), para ver se havia recidiva das lesões mucosas.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## RESULTADOS

A cicatrização das lesões ocorreu em nove dos dez pacientes tratados. O processo de cura foi interrompido em uma paciente por intolerância ao medicamento. A dose de isotionato de pentamidina necessária para obter a cura foi em média de 2.140mg, variando de 2.100 a 3.000mg.

Nenhum dos nove doentes curados apresentou recidiva das lesões, no período de seguimento, em média de 7,7 meses. Somente um deles foi acompanhado durante dois anos.

Quanto à tolerância ao medicamento, seis pacientes nada apresentaram. Contudo, em quatro comprovamos os seguintes distúrbios

colaterais: aumento dos níveis de uréia e creatinina em dois e leucopenia em um. Eles regrediram depois do espaçamento das doses. Em uma mulher adveio diabetes melito, que condicionou a suspensão do tratamento, substituído pela meglumina (1.275 mg/Sbv de antimônio pentavalente), que também teve de ser interrompida devido à mialgia intensa. Medicamos esta paciente com insulina inicialmente e, em prosseguimento, por intermédio de glibenclamida; decorridos três meses a partir do final do uso da pentamidina passamos a recomendar somente dieta.

## DISCUSSÃO

O controle de cura na modalidade mucosa da leishmaniose tegumentar americana é problema concreto quando se deseja avaliar a eficácia de um medicamento. A OMS, em reunião realizada em Brasília, no ano de 1979, sobre quimioterapia da leishmaniose, estabeleceu que a ausência de infiltrado celular na lesão seria um dos critérios. Entretanto, atualmente, sabe-se que o exame histopatológico de lesão cicatricial pode mostrar infiltrado, durante meses ou anos após o tratamento, sem significar recidiva. A prova sorológica por imunofluorescência indireta pode permanecer positiva alguns anos após a cura clínica. Esta continua sendo fundamental no acompanhamento pós-terapêutica<sup>10</sup>.

Segundo a OMS, os antimoniais pentavalentes são a primeira escolha para tratamento da LTA, embora possuam eficácia limitada, se presente lesão em mucosa, e promovam por vezes manifestações de toxicidade e efeitos colaterais não desprezíveis tais como, artralgia, mialgia, inapetência, náusea, vômito, sensação de plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaléia e tontura. Pode haver alterações eletrocardiográficas dependentes das doses, ocorrendo ocasionalmente inversão da onda T e prolongamento do intervalo QT; arritmias fatais acontecem raramente. Insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema, hepatite com aumento de enzimas séricas (transaminases; fosfatase alcalina), herpes zoster e insuficiência renal aguda por alteração da liberação do hormônio antidiurético, além de toxicidade direta sobre as células tubulares, figuram entre outros possíveis inconvenientes<sup>5,9,12</sup>.

A pentamidina é considerada pela OMS como medicação de segunda linha para o tratamento da LTA<sup>9</sup>.

O mecanismo de ação da pentamidina não está ainda bem esclarecido. A atividade pode originar-se de interações dela, de carga positiva, com o DNA ou nucleotídeos e seus derivados; outra possibilidade sugerida é a de que haja interferência na captação ou função das poliaminas<sup>12</sup>. O isotionato de pentamidina é muito bem absorvido em seguida à administração parenteral. Depois de dose única, fica detectável no sangue apenas durante período muito curto, sendo excretado lentamente pelos rins. Em animais, experimentalmente, demonstrou-se que o fígado e os rins armazenam o composto em etapa que perdura por meses. Não há penetração no sistema nervoso central em quantidades significativas<sup>12</sup>. O fármaco em questão é comercializada sob duas formas: o dimetanosulfonato (mesilato) e o isotionato; aquele afigura-se mais pancreatotóxico e, atualmente prefere-se este tipo. A administração pode ser pelas vias inalatória, intramuscular ou endovenosa. Especificamos as reações adversas mais freqüentes: dor, induração no local da aplicação intramuscular, abscesso na área de injeção, náusea, vômito, tontura, adinamia, mialgia, cefaléia, hipotensão, lipotímia, síncope, disfunção renal reversível com a suspensão do emprego, pancreatite, hipoglicemia e, paradoxalmente, hiperglicemia. A hipoglicemia é capaz de colocar a vida em risco se não for reconhecida convenientemente<sup>12</sup>.

A OMS recomenda, administrar 4mg/kg/dia de pentamidina, por via intramuscular, durante cinco ou mais semanas, de acordo com a evolução. Para tratamento das lesões cutâneas tem sido proposta a aplicação de injeções com intervalos de dois dias e total de três doses<sup>9</sup>.

A pentamidina já se mostrou eficaz na forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana causada por *L. guyanensis*, embora haja possibilidade de cura espontânea, factível inclusive quando o protozoário responsável é a *Leishmania braziliensis*, influenciando igualmente na interpretação, a falta de suficiente acompanhamento pós-terapêutica<sup>2,7</sup>.

Neste nosso estudo verificamos que a pentamidina foi eficaz em cicatrizar as lesões mucosas em 9 (90%) pacientes, não havendo reativação das lesões, num seguimento com duração de 7,7 meses. Embora, uma paciente nossa esteja sendo acompanhada por dois anos, há necessidade de seguimento por tempo mais prolongado. O problema da

pentamidina é a tolerância. Em nossa observação, verificamos em quatro doentes efeitos colaterais que regrediram em três, após espaçamento das doses, não tendo havido necessidade de interromper o tratamento. Em uma doente, o tratamento resultou no surgimento de diabetes melito, que ainda não havia desaparecido quando vimos a paciente pela última vez. Como a pentamidina é excretada lentamente, torna cabível, depois de sua eliminação total, verificar-se a regressão do distúrbio pancreático, com base só na orientação dietética. Sampaio e cols<sup>10</sup> estudaram o remédio em apreço no tratamento da modalidade mucosa, em seis pacientes observados entre 12 e 24 meses, após o tratamento com doses de 200mg, dadas em dias alternados, num total de 2, 3 a 5,9g. Nesta pesquisa, curas clínicas e parasitológicas ocorreram em cinco enfermos e os efeitos colaterais consistiram de uma paciente com diabetes melito, dois com alterações transitórias da glicemia e outro, com abscesso muscular estéril.

Ao final, aduzimos que atualmente o isotionato de pentamidina está disponível sem a dificuldade existente em anos anteriores, por que tem até distribuição governamental gratuita para tratamento e profilaxia da pneumococitose no curso da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), para tratar ou realizar profilaxia.

Pensamos que há necessidade de melhor avaliação da pentamidina no tratamento das lesões mucosas da leishmaniose tegumentar, principalmente, para verificar se produz menos recidiva do que os antimoniais.

## SUMMARY

Ten patients with mucosal lesions caused by American tegumental leishmaniasis were treated with pentamidine isothianate at the dose 4 mg/kg on alternate days by the intravenous route. The mean posology was 2,140mg. Healing of the lesions occurred in 9 (90%) of the patients who completed treatment. There was no recurrence during a follow-up time of 1 to 24 months (mean, 7,7 months). One patient discontinued treatment before healing of the lesion because he developed diabetes mellitus. In 3 (30%) patients, blood exams showed increased urea and creatinine levels and leucopenia, which were corrected by increasing the interval between administrations of the drug. Pentamidine isothianate is efficient in bringing about cicatrization of the

lesions but needs further evaluation in terms of its value in preventing recurrence.

Key-words: Mucocutaneous leishmaniasis. Mucosal lesions in leishmaniasis. Leishmaniasis treatment. Pentamidine isothianate.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amato VS, Boulos MIC, Amato Neto V, Filomeno LTB. Utilização do tubo em "T" de silicone para tratamento de um caso de leishmaniose tegumentar americana com traqueomalácia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28:129-130, 1995.
2. Costa JML, Vale, KC, França F, Saldanha ACR, Silva JO, Lago EL, Marsden PD, Magalhães AV, Silva CMP, Serra Neto A, Galvão CES. Cura espontânea da leishmaniose causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em lesões cutâneas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 23: 205-208, 1990.
3. Furtado, T A. Leishmaniose Americana. In: Amato Neto V, Baldy JLS (eds) Doenças Transmissíveis, 3ª edição, Sarvier, São Paulo p.553-557, 1989.
4. Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W, Killick-Kendric K (eds) The Leishmanioses in Biology and Medicine. Academic Press, London Academic Press., p. 1-120, 1987.
5. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 18:187-198, 1985.
6. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia-Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 27: 93-101, 1994.
7. Marsden PD, Tada MS, Barreto AC, Cuba CC. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 78: 561-562, 1984.
8. Marzochi MCA. Leishmanioses no Brasil. Jornal Brasileiro de Medicina 63 : 82-104, 1992.
9. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. (Portaria nº 02). Diário Oficial, Brasília, DF, 3 de janeiro de 1990.
10. Sampaio RNR, Soares SKP, Rosa AC, Martins Netto E, Magalhães AV, Marsden PD. Tratamento com pentamidina de seis casos da forma mucosa de

Amato VS, Paula JG, Imamura R, Amato Neto V, Duarte MIS, Boulos MIC, Boulos M, Nicodemo AC, Mendonça JS. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana, com lesão em mucosa, por meio do isotionato de pentamidina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 29:477-481, set-out, 1996.

leishmaniose tegumentar. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 63:439-442, 1988.

11. Shaw JJ, Lainson R. Ecology and epidemiology: New World. *In*: Peters W, Kilick-Kendrick K (eds) *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*. Academic Press, London p.291-363, 1987.
12. Webster Jr L. Drogas utilizadas na quimioterapia por protozoários. *In*: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds) *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 6ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro p. 695-700, 1983.
13. World Health Organization. Expert committee on the Control of the Leishmaniasis. *Technical Report Series*, Genève, p.793, 1990.