

AVALIAÇÃO DE TRÊS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS COM O ANTIMONIATO DE N-METIL-GLUCAMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO PARÁ, BRASIL.

Fernando T. SILVEIRA (1), Daniela A. PINGARILHO (2), Rosineide R. DUARTE (3), Maria Denise GABRIEL (3),
Maria Gorete S. DIAS (3), Maria do Perpetuo Socorro A. MOURA (3), Maria Elizabeth A. BRAGA (3),
Elaine X. PRESTES (3) & Benedito C. MAUÉS (4).

RESUMO

Avaliaram-se, de forma retrospectiva, três esquemas terapêuticos à base do antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime) usados no tratamento de 43 casos autóctones de leishmaniose visceral (Estado do Pará), observados em crianças de 1 a 12 anos de idade, no período de 1985 a 1990.

Dos 43 casos, 28 (grupo A) foram tratados com 40 mg/SbV/kg administrados IV a intervalos de 48 hs, em séries de 15 doses (esquema I); 8 (grupo B) receberam 40mg/SbV/kg administrados IV diariamente, durante 15 dias (esquema II), e 7 (grupo C) receberam 20 mg/SbV/kg administrados IV diariamente, durante 15 dias (esquema III).

Considerando que o controle de cura da doença foi essencialmente clínico, admitiu-se que o esquema III representaria a melhor opção terapêutica, em razão de: a) ter promovido taxa de cura equivalente aos esquemas que usaram o dobro dessa dose, b) a relação custo-benefício desse esquema torna-o menos dispendioso, c) pode ser usado durante período mais prolongado, com menor risco de produzir efeitos de toxicidade, e d) não existem, a nível local (Pará), relatos de casos de resistência da doença associados ao uso desse esquema.

UNTERMOS: Leishmaniose visceral; Esquemas terapêuticos; Antimoniato de N-metil-glucamina.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral americana (calazar) é uma doença infecciosa crônica, determinada pela *Leishmania (Leishmania) chagasi* CUNHA & CHAGAS, 1983, um protozoário da família Trypanosomatidae. Epidemiologicamente, trata-se de uma zoonose primária de canídeos silvestres^{8,11,17}, cuja transmissão se faz através do flebotômíneo *Lutzomyia longipalpis*^{12,13,14}.

Do ponto de vista clínico, a doença cursa, em geral, com febre, hepatoesplenomegalia, anemia, perda de peso, malnutrição e imunossupressão, sendo, a última, a principal causa do aparecimento de infecções intercorrentes que, juntamente com os fenômenos hemorrágicos, respondem pelas altas taxas (cerca de 85%) de mortalidade na fase tardia da doença.

No Estado do Pará, Brasil, a leishmaniose visceral era considerada, até recentemente, uma doença de ocorrência rara, oferecendo poucas oportunidades para estudos de cunho clínico-epidemiológico. Entretanto, a partir do início da última década a doença assumiu um novo caráter, de maneira que, somente no município de Santarém, foram notificados em apenas dois anos (1984-1985) 136 casos dessa protozoose, o que caracterizou uma verdadeira epidemia nesse município (LAINSON et. al., comunicação pessoal).

No tocante à terapia, embora os antimoniais pentavalentes venham sendo usados há mais de 50 anos no tratamento das leishmanioses, a dose ótima de antimônio nunca foi estabelecida, de modo

(1) Médico do Serviço de Parasitologia, Instituto Evandro Chagas (FNS), Belém, Pará, Brasil.

(2) Médico residente do Serviço de Pediatria, Hospital dos Servidores do Estado do Pará, Belém, Brasil.

(3) Médico do Serviço de Pediatria, Hospital João de Barros Barreto, Belém, Pará, Brasil.

(4) Médico do Serviço de Pediatria, Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Pará, Belém, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Fernando T. Silveira. Instituto Evandro Chagas (FNS), Av. Almirante Barroso, 492. Cep. 66090-000, Belém, Pará, Brasil.

que os esquemas terapêuticos usados se baseiam mais em função da experiência pessoal do médico, do que em análise laboratorial sobre a eficácia de diferentes doses de antimônio. Em vista disso, e também, da ausência de informação sobre ensaios clínico-terapêuticos em pacientes com leishmaniose visceral no Estado do Pará, objetivou-se avaliar, de forma retrospectiva, a resposta terapêutica de 43 casos autóctones, tratados com três esquemas à base do antimônio de N-metil-glucamina (Glucantime), na tentativa de obter subsídios que possam orientar o profissional de saúde na escolha de uma opção mais adequada.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Os pacientes, alvo deste estudo, corresponderam a 43 crianças de 1 a 12 anos de idade, acometidas de leishmaniose visceral e identificadas através de busca retrospectiva relativa ao período de 1985 a 1990, em prontuários dos serviços de arquivo médico (SAME) de três hospitais de Belém, Pará: Hospital João de Barros Barreto (HJBB), Hospital dos Servidores do Estado do Pará (HSE) e Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará (HSCM). Dos 43 casos identificados, 36 estiveram internados no HJBB, 4 no HSCM e 3 no HSE.

Diagnóstico

De acordo com os prontuários consultados, a suspeita clínica da doença foi confirmada através da reação sorológica específica (imunofluorescência indireta) em 34 casos, e através da sorologia mais o exame parasitológico da medula óssea em 9. Em todos os casos os exames laboratoriais foram realizados no programa de leishmaniose do Instituto Evandro Chagas (Fundação Nacional de Saúde, MS).

Esquemas terapêuticos

Com base no prontuário de cada paciente foi possível identificar três tipos de esquemas terapêuticos:

- Esquema I: 40 mg de SbV/kg de peso, administrados por via endovenosa a intervalos de 48 horas, num total de 15 doses cada série (28 pacientes - grupo A);

- Esquema II: 40 mg de SbV/kg de peso, administrados por via endovenosa diariamente, num total de 15 doses cada série (8 pacientes - grupo B);

- Esquema III: 20 mg de SbV/kg de peso, administrados por via endovenosa diariamente, num total de 15 doses cada série (7 pacientes - grupo C).

Para efeito de avaliar se os pacientes dos grupos A, B e C eram comparáveis do ponto de vista evolutivo da doença, utilizou-se a média do tempo de duração dos sintomas dos pacientes de cada grupo, com história de 2 a 6 meses de doença, já que, nesse intervalo de tempo, se apresentou o maior número de doentes, ou seja: 65% dos pacientes do grupo A, 75% do grupo B e 72% do grupo C (tabela 1).

Controle de cura

Para o controle de cura da doença foram empregados critérios essencialmente clínicos, tais como: remissão da febre, regressão das visceromegalias (fígado e baço) e melhora do estado geral do paciente (volta do apetite, da força muscular, da disposição geral e desaparecimento da palidez cutâneo-mucosa).

Com base nesses critérios, os pacientes eram reavaliados periodicamente a cada 3 meses, até um ano após o término do tratamento.

Avaliação dos resultados

Com vistas a analisar as taxas de cura observadas com os três esquemas terapêuticos utilizou-se o teste do qui quadrado (χ^2).

Tabela 1

Tempo de duração dos sintomas de 29* dos 43 casos de leishmaniose visceral, Estado do Pará, 1985 a 1990.

Pacientes	Duração dos sintomas (M. e D.P. em meses)
Grupo A (18 casos)	3,2 ± 1,3
Grupo B (6 casos)	3,1 ± 1,5
Grupo C (5 casos)	2,4 ± 0,5

* Representa o número de pacientes com história clínica de 2 a 6 meses de doença.

M. = média

D.P. = desvio padrão

RESULTADOS

Levando-se em conta os critérios de cura empregados, os resultados (tabela 2) podem ser resumidos como a seguir.

No grupo A (esquema I), dos 28 pacientes tratados, 12 (subgrupo A1 - 42,8%) foram considerados curados após fazerem apenas 1 série do esquema; outros 12 (subgrupo A2 - 42,8%) após fazerem 2 séries, e 4 (subgrupos A3 - 14,4%) necessitaram fazer 3 séries.

No grupo B (esquema II), dos 8 pacientes tratados, 2 (subgrupo B1 - 25%) fizeram somente 1 série, e 6 (subgrupo B2 - 75%) precisaram fazer 2 séries do esquema.

No grupo C (esquema III), dos 7 pacientes tratados, 4 (subgrupo C1 - 57%) curaram a doença após fazerem apenas 1 série do esquema, e 3 (subgrupo C2 - 43%) após fazerem 2 séries.

Utilizando-se o teste do qui quadrado (χ^2) para análise estatística desses resultados, verificou-se que não houve diferença significativa (valores de $p > 0,2$) entre as taxas de cura dos pacientes dos 3 grupos, tanto a nível de 15 como de 30 doses do antimonial.

No tocante à avaliação do tempo de evolução da doença entre os pacientes dos três grupos, observou-se que as médias (em meses) relativas a esse período apresentaram diferenças bastante discretas, indicando que os grupos guardavam estreita semelhança sob esse aspecto. Além disso, considerando que para essa avaliação foram observados somente os pacientes que tinham de 2 a 6 meses de doença, foi possível verificar, também, uma menor variabilidade do tempo de evolução da doença entre os pacientes de cada grupo, conforme demonstram os dados apresentados na tabela 1.

DISCUSSÃO

À luz dos resultados observados é possível inferir que os três esquemas usados se equivalem em termos de cura clínica, uma vez que as diferenças entre as taxas de cura dos pacientes dos três grupos, quer a nível de 15 como de 30 doses do antimonial, não mostraram ser estatisticamente significativas (valores de $p > 0,2$). Apesar disso, essa inferência deve ser considerada com certa cautela, em razão do número de crianças alocadas nos grupos B (8 pacientes) e C (7 pacientes) ser bem inferior ao número de crianças alocadas no grupo A (28 pacientes), o que torna os grupos B e C menos representativos em termos dos esquemas em análise, e portanto necessitando de confirmação ulterior.

Um outro aspecto a ser considerado refere-se a certa tendência observada nos pacientes tratados com o esquema I (grupo A), os quais demandaram um período maior de hospitalização, não só em função da posologia adotada, já que as doses eram administradas a intervalos maiores de tempo (48 horas) mas, também, porque a nível de 30 doses a taxa de cura acumulada (85,6%) não alcançou a 100% dos casos, o que ocorreu somente depois de 45 doses (subgrupo A3 - 4 pacientes). A esse respeito cabe mencionar que estudos recentes^{7,16} sobre a farmacocinética dos antimoniais pentavalentes revelaram que, após injeção intramuscular de 10mg de SbV/kg de peso, níveis séricos de 10 μ g / ml são atingidos em 1 a 2 horas. Em seguida, o antimônio começa a ser excretado rapidamente pela urina, com meia-vida de 2 horas, de maneira que 8 horas depois os níveis séricos baixam para 1 a 2 μ g / ml. Desse modo, embora o mecanismo de ação dos antimoniais continue pouco conhecido, esses estudos sugerem que as doses de antimônio não devem ser administradas a intervalos maiores que 24 horas, em razão de poder retardar a resolução da doença, o que possivelmente justifica a observação relativa aos pacientes do

Tabela 2

Resposta terapêutica de 43 casos de leishmaniose visceral tratados com três esquemas à base do antimoniato de N-metil-glucamina, Estado do Pará, 1985 a 1990.

Esquema terapêutico	Nº pac. tratados	Nº pacientes curados		
		15 doses	30 doses	45 doses
40 mg/SbV/kg cd.48h	28 - grupo A	12 (42,8%)	12 (42,8%)	4 (14,4%)
40 mg/SbV/kg diar.	8 - grupo B	2 (25%)	6 (75%)	-
20 mg/SbV/kg diar.	7 - grupo C	4 (57%)	3 (43%)	-

Fonte: SAME (HSBB, HSE, HSCM)

grupo A (subgrupo A3), os quais, comparados com aqueles dos grupos B e C, apresentaram certa tendência em retardar a cura da doença.

Aparte os comentários relativos à análise estatística dos resultados, não poderíamos deixar de considerar, também, para efeito de avaliar os esquemas terapêuticos, as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), segundo as quais a dose de antimonial pentavalente atualmente indicada para o tratamento da leishmaniose visceral é de 20mg de SbV por kg de peso, durante 20 a 30 dias (WHO, 1982)²⁰. Essas recomendações basearam-se em trabalhos^{1,5} realizados no Quênia (África), onde as taxas de recaídas chegavam a alcançar até 30% em crianças tratadas com dose de 10mg de SbV/kg de peso.

Com base nas recomendações (OMS) acima, não parece difícil admitir que o esquema III representaria a melhor opção terapêutica, face às ponderações seguintes: a) promoveu taxa de cura equivalente aos esquemas (I e II) que usaram o dobro da dose recomendada pela OMS; b) a relação custo-benefício desse esquema torna-o menos dispendioso e, por conseguinte, mais compatível com a realidade econômica de países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, onde a doença afeta principalmente as populações de baixa renda; c) pode ser usado, quando necessário, por período mais prolongado, com menor risco de produzir efeitos de toxicidade - embora no presente estudo não tenham sido feitas observações sobre a ocorrência de efeitos colaterais produzidos pelos esquemas em análise, trabalhos recentes^{3,6} tem demonstrado que o aparecimento de tais efeitos, particularmente aqueles relacionados ao aparelho cardiovascular, é dependente da dose e do tempo de duração do tratamento, aparecendo principalmente em indivíduos submetidos à dose superior a 20mg de SbV/kg de peso, durante período maior que 20 dias -, e d) não existem, até o momento, relatos de casos de resistência (sem resposta clínica) da doença, pelo menos a nível local (Estado do Pará), associados ao uso desse esquema. Embora no Brasil sejam escassos dados sobre casos de resistência da doença^{2,4,15,18,19}, essa ocorrência parece não alcançar a 5% dos doentes, mesmo naqueles tratados com doses inferiores a 20mg de SbV/kg de peso.

Por último, embora considerando que o esquema III (20mg/SbV/kg de peso) representaria a melhor opção terapêutica em termos dos esquemas avaliados retrospectivamente, faz-se importante referir que outros esquemas alternativos, inclusive uti-

lizando doses de antimônio inferiores a essa, têm se mostrado eficazes no tratamento da leishmaniose visceral no Brasil. Nesse sentido, cabe mencionar o trabalho de DIETZE et. al.¹⁰, que encontraram índices de cura (96%) equivalentes entre três esquemas terapêuticos, preconizando as seguintes doses: a) 20mg/SbV/kg/dia durante 10 dias, b) 10mg/SbV/kg/dia durante 20 dias, e c) 425mg de SbV (1 ampola de 5 ml de Glucantime), independente do peso, 2 vezes por semana (10 doses).

SUMMARY

Evaluation of three chemotherapeutic schemes with meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in the state of Pará, Brazil.

We have evaluated, in a retrospective manner, three chemotherapeutic schemes with meglumine antimoniate (Glucantime) use in the treatment of 43 autochthonous cases of visceral leishmaniasis in children in the age-group of 1-12 years old, during the period 1985-1990.

Of the 43 cases, 28 (group A) were treated with 40mg/SbV/kg given IV at intervals of 48 hours, in courses of 15 applications (scheme I); 8 (group B) were treated with 40 mg/SbV/kg given IV daily during 15 days (scheme II), and 7 (group C) were treated with 20 mg/SbV/kg given IV daily during 15 days (scheme III).

With the criteria for cure based essentially on clinical examination, we admitted that the scheme III would be the preferred for these reasons: a) it produces the same cure-rate as those schemes which use double this dosage, b) in relation to positive results it is less expensive, c) the scheme can be used for more extended periods, with less risk of toxic effects, and d) there has till now been no evidence of the development of resistance to treatment using this scheme, at least in our particular area of study (Pará).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANABWANI, G.M.; DIMIT, G.; NGIRA, J.A. & BRYCESON, A.D.M. - Comparison of two dosage schedules of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Lancet*, 1: 210-213, 1983.
2. ANDRADE, T.M.; ANDRADE, J.A.F.; BADARÓ, R.;

- BINA, J.C.; CARVALHO, J.S.; CARVALHO, E.M. & TEIXEIRA, R. - Leishmaniose visceral americana resistente ao antimonial pentavalente (Antimoniató de N-Metilglucamina). In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 19, Rio de Janeiro, 1983. p. 65.
3. BRYCESON, A.D.M.; CHULAY, J.D.; MUGAMBI, M.; WERE, J.B.; GACHIHI, G.; CHUNGE, C.N.; MUIGAI, R.; BHATT, S.M.; HO, M.; SPENCER, H.C.; MEME, J. & ANABWANI, G. - Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: II. Response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 79: 705-714, 1985.
4. CASTRO, C.; MACEDO, V.; VERGARA, M.L.; CUBA, C.; SILVEIRA, C.A. & MARSDEN, P.D. - Leishmaniose visceral resistente respondendo ao tratamento com Aminosidina. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 28, Belém, 1992. p. 85. (*Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 25 (supl.): 85, 1992).
5. CHULAY, J.D.; BHATT, S.M.; MUIGAI, R.; HO, M.; GACHIHI, G.; WERE, J.B.; CHUNGE, C. N. & BRYCESON, A.D.M. - A comparison of three dosage regimens of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *J. infect. Dis.*, 148: 148-155, 1983.
6. CHULAY, J.D.; SPENCER, H.C. & MUGAMBI, M. - Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 34: 702-709, 1985.
7. CHULAY, J.D.; FLECKENSTEIN, L. & SMITH, D.H. - Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 82: 69-78, 1988.
8. DEANE, L.M. & DEANE, M.P. - Encontro de leishmanias nas visceras e na pele de uma rapoza, em zona endêmica de calazar, nos arredores de Sobral, Ceará. *Hospital (Rio de J.)*, 45: 419-421, 1954.
9. DEANE, L.M. & DEANE, M.P. - Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 4: 198-212, 1962.
10. DIETZE, R.; FALQUETO, A.; BARROS, G.B. & MUSSO, H.M. - Avaliação do índice de cura do calazar através de três esquemas terapêuticos. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 25., Florianópolis, 1989. p. 57. (*Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 22 (supl.): 57, 1989).
11. LAINSON, R.; SHAW, J.J. & LINS, Z.C. - Leishmaniasis in Brazil: IV. The fox, *Cerdocyon thous* (L.) as a reservoir of *Leishmania donovani* in Pará State, Brazil. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 63: 741-745, 1969.
12. LAINSON, R.; SHAW, J.J.; RYAN, L.; RIBEIRO, R.S.M. & SILVEIRA, F.T. - Presente situação da leishmaniose visceral na Amazônia, com especial referência a um novo surto da doença ocorrido em Santarém, Estado do Pará. *Bol. epidem. (Rio de J.)*, 16 (ed.esp.): 1-8, jul., 1984.
13. LAINSON, R.; SHAW, J.J.; RYAN, L.; RIBEIRO, R.S.M. & SILVEIRA, F.T. - Leishmaniasis in Brazil: XXI. Visceral leishmaniasis in the Amazon region and further observations on the role of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) as the vector. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 79: 223-226, 1985.
14. LAINSON, R.; DYE, C.; SHAW, J.J.; MACDONALD, D.W.; COURTENAY, O.; SOUZA, A.A. & SILVEIRA, F.T. - Amazonian visceral leishmaniasis: distribution of the vector *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) in relation to the fox *Cerdocyon thous* (L.) and the efficiency of this reservoir host as a source of infection. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 85: 135-137, 1990.
15. LIMA, M.L.R.; MARSDEN, P.D.; PINTO, A.V. & WATANABE, R.C. - Apresentação de um caso de leishmaniose visceral resistente ao antimonial pentavalente. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 14., Natal, 1980. Res. nº 246.
16. REES, P.H.; KAGER, P.A.; KEATING, M.I. & HOCKMEYER, W.T. - Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet*, 2: 226-229, 1980.
17. SILVEIRA, F.T.; LAINSON, R.; SHAW, J.J. & PÓVOA, M.M. - Leishmaniasis in Brazil: XVIII. Further evidence incriminating the fox *Cerdocyon thous* (L.) as a reservoir of Amazonian visceral leishmaniasis. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 76: 830-832, 1982.
18. SOUZA, A.Q.; COELHO FILHO, J.M.; QUEIROZ, T.S.; QUEZADO, R.; VASCONCELOS, A.W.; MENEZES, D.B. & VASCONCELOS, I.A. - Leishmaniose visceral americana resistente ao antimonial pentavalente curada com o allopurinol associado ao glucantime. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 25., Florianópolis, 1989. p. 133. (*Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 22 (supl.): 133, 1989).
19. SUASSUNA, F.A.B. & OLIVEIRA, J.R.F. - Uso do allopurinol no calazar resistente ao glucantime. Descrição de um caso. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 25., Florianópolis, 1989. p. 133. (*Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 22 (supl.): 133, 1989).
20. W.H.O. - Report of the informal meeting on the chemotherapy of visceral leishmaniasis. Geneva, World Health Organization, 1982. (Doc. TDR/CHEMLEISH/VL/82.3).

Recebido para publicação em 19/5/1992
Aceito para publicação em 3/3/1993