

TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA PELO NIRIDAZOL (*)

Miroslau Constante Baranski **

Foi empregue o niridazol, um derivado do nitroiazol, em doze pacientes com leishmaniose tegumentar americana. Em todos êles, o diagnóstico clínico da doença foi confirmado pela biópsia das lesões e em oito dêles também pela positividade da intradetermorreação de Montenegro.

Oito pacientes tinham lesões mucosas metastáticas em atividade e lesões cutâneas iniciais cicatrizadas há tempo mais ou menos longo. Dois apresentavam concomitância de lesões cutâneas e mucosas em atividade, e dois tinham lesões cutâneas exclusivas. A duração da doença variou de 2 meses a 32 anos.

A psicologia diária do niridazol foi uniformemente de 25 mg/kg de peso corpóreo. O medicamento foi administrado por via oral, em duas tomadas diárias, sempre com o doente internado em hospital. Quando a tolerância o permitia, o paciente recebia cinco séries de tratamento de 10 dias de duração cada, intercaladas por períodos de suspensão da droga de 10 dias entre uma série e outra. Isso foi possível em 10 dos 12 pacientes.

O tratamento foi bem tolerado em 5 doentes e de tolerância regular em 4. Mal tolerado em um paciente pela ocorrência de alucinações e excitação mental e interrompido pela péssima tolerância em dois doentes devido ao aparecimento de convulsões generalizadas com perda da consciência. O tratamento acompanhou-se de grande incidência de efeitos colaterais. A ocorrência de para-efeitos mais intensos não foi devida às más condições hepáticas.

Provas de função hepática, hemogramas, estudos bioquímicos do sangue e exames de urina, realizados antes, durante e após o tratamento, não revelaram alterações significativas. Biópsias hepáticas por punção com agulha em dez doentes, prévias e posteriores ao tratamento, não detectaram lesões hepáticas que pudessem ser atribuídas à medicação.

O seguimento dos doentes prolongou-se pelo prazo de dois a 36 meses após o tratamento.

Alterações eletrocardiográficas foram detectadas em sete de oito doentes que não tinham cardiopatias concomitantes (87.5% dos casos), mas não se acompanharam de clínica relacionada com o aparelho cardiovascular.

Alterações eletroencefalográficas foram observadas em 3 de 9 doentes que foram submetidos a exames seriados.

O autor ficou decepcionado com os maus resultados terapêuticos. A droga curou as lesões cutâneas de dois dentre três doentes nos quais puderam ser completadas as cinco séries de tratamento. A temporária e aparente melhora das lesões mucosas seguiu-se sempre da sua recidiva, após o término do tratamento em todos os pacientes com lesões mucosas.

O autor conclui que o niridazol não é medicamento eficaz na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana com lesões mucosas metastáticas tardias localizadas no nariz, boca e/ou faringe.

O autor aconselha vigilância dos doentes durante o tratamento devido à possibilidade do aparecimento de manifestações neuropsíquicas.

(*) Trabalho da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná (Departamento de Medicina Preventiva).

(**) Professor-Adjunto docente Livre, na regência da Cadeira de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Fac. Med. da Univ. Federal do Paraná.

Recebido para publicação em 26/3 1970

INTRODUÇÃO

No armamentário terapêutico contra a *Leishmania brasiliensis*, agente causal da leishmaniose tegumentar americana, dispomos de medicamentos de relativa atividade terapêutica. Entre eles incluem-se certos sais de antimônio e de arsênico, certas diamidinas aromáticas (diamidino-difenoxi-pentana), o antimalárico de depósito — pamoato de cicloguanil e o antibiótico anfotericina-B.

Conhecedores do emprêgo do niridazol na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana por Lôbo e Lôbo Filho (5) e do estudo da sua ação "in vitro" sobre a *Leishmania brasiliensis* por Lima e cols. (4), resolvemos empreender experimentação clínico-terapêutica em doze pacientes com leishmaniose tegumentar americana. Estava este trabalho em fase de conclusão, quando deparamos com o emprêgo do medicamento em três doentes por Furtado e cols. (2), em publicação deste ano (1969).

O niridazol, um derivado do nitroiazol e quimicamente a 1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-imidazolidinona, revelou-se esquistossomocida potente, bem como amebicida com ação tanto sobre os trofozoítos de *Entamoeba histolytica* de localização intestinal, quanto hepática (7).

MATERIAL E MÉTODOS

Tratamos, ao todo, doze pacientes, na posologia diária uniforme de 25 mg/kg, por via oral, em duas tomadas diárias, com 12 horas de intervalo. Usamos comprimidos contendo 500 mg de substância ativa. Administramos a medicação em séries de 10 dias de duração, com intervalos de 10 dias entre uma série e outra. Quando a tolerância o permitia, submetíamos os doentes a cinco séries de tratamento, o que foi conseguido em dez doentes.

Todos os doentes foram tratados em regime de internamento hospitalar nos Serviços de Doenças Infecciosas e Parasitárias (Serviço do Prof. Miroslau Constante Baranski) e de Dermatologia (Serviço do Prof. Ruy N. Miranda) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Para não alongarmos demasiado e desnecessariamente este trabalho, reunimos os dados mais importantes relativos aos pacientes tratados no Quadro I. Dêles fizemos constar dados como a identificação, o registro hospitalar, a idade, côr, sexo do paciente, o tipo e a localização das lesões, o tempo de duração da doença, as outras doenças associadas, o número de séries de tratamento e a posologia total administrada, a tolerância da medicação e os resultados obtidos, do ponto de vista clínico e anátomo-patológico.

Dos doze pacientes, quatro apresentavam lesões cutâneas ainda em atividade (casos n.ºs 2, 7, 8 e 9). Em dois dêles as lesões cutâneas (casos n.ºs 7 e 8), datando em ambos de dois meses, denunciando assim uma leishmaniose precoce. Nos outros dois, as lesões cutâneas em atividade, datando de 15 e 20 anos, estavam associadas à lesões mucosas, datando de 5 e 8 anos, respectivamente. Os oito pacientes restantes, também já em fase de doença tardia, apresentavam as lesões cutâneas cicatrizadas há tempo mais ou menos longo e lesões mucosas em atividade, datando de 2 anos e 6 meses a 18 anos, localizadas no nariz, boca e/ou faringe.

Nos pacientes com lesões cutâneas exclusivas, a pesquisa da existência de possíveis lesões mucosas associadas, que a nós pudessem passar despercebidas, era feita sempre por especialista em otorinolaringologia.

As idades dos pacientes variaram de 2 a 66 anos. Onze doentes eram do sexo masculino e apenas uma era do sexo feminino.

A duração da doença variou de 2 meses a 32 anos.

Em todos os doentes o diagnóstico foi firmado pela biópsia das lesões mucosas e cutâneas (destas últimas, quando ainda em atividade) e pelo encontro nelas de elementos parasitários. Em oito pacientes praticou-se também, com fim diagnóstico, a intradermorreação de Montenegro, que se mostrou positiva em todos eles.

Além do exame clínico diário, os doentes foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais: hemograma, hemossedimentação, exame parasitológico de fezes.

TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA PELO NIRIDAZOL

| IDENTIFI- CAÇÃO | TIPO E LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES | DURAÇÃO DA DOEN- ÇA(*) | DOENÇAS CON- COMITAN- TES(**) | NÚMERO SÉRIES TRAT.º E DOSE TOTAL | TOLE- RAN- CIA |
|--|--|-------------------------------------|---|--|----------------------|
| —B.M.O. 49117, 41 a., br., masc. | Lesões úlcero-vegetantes do septo nasal. Nariz de tapir. Lesão cutânea inicial cicatrizada. | C— 3 anos M— 2 anos e 6 meses | D. Chagas crôn. forma indeterminada, Anc., Asc., Giard. | 5 séries 62,5 g | Regular |
| —J.F.A. 34444, 35 a., br., masc. | Lesões extensas e disseminadas de tipo úlcero-crostoso na face. Lesão ulcerosa do nariz. | C—15 anos M— 5 anos | Miíase. Anc., Asc | 5 séries 75 g | Boa |
| —F.C. 47300, 35 a., preta, masc. | Nariz de tapir. Destruição septo nasal por lesão ulcerosa. Lesão cutânea inicial cicatrizada. | C—21 anos M— 3 anos | Miocardioesclerose, insuf. card. con- gestiva, hérnia umbelical. Anc., Strong. | 5 séries 75 g | Regular |
| —M.L.F. 34810, 15 a., br., fem. | Lesão úlcero-crostosa do septo nasal. Cicatriz lesão cutânea comissura labial E. | C— 8 anos M— 7 anos | Amigdalite crôn., Anc., Tricoceph. | 5 séries 75 g | Regular |
| —M.L.O. 45510, 39 a., parda, masc. | Nariz de tapir. Destruição total lâmina cartilaginosa septo nasal. Lesões úlcero-vegetantes do nariz. Lesão cutânea inicial cicatrizada. | C— 5 anos M— 2 anos | D. Chagas crôn. forma indeterminada, miíase. Anc. | 1 série 15 g | Péssima |
| —J.F. 49060, 51 a., br., masc. | Lesão úlcero-crostosa do nariz com destruição do septo. Lesão cutânea inicial cicatrizada. | C—15 anos M— 5 anos | Anc., Asc., Strong., Tricoceph., Giard. | 5 séries 75 g | Mã |
| —N.S.C. 49186, 2 a., br., masc. | Lesão úlcero-crostosa região infra-orbitária D. | C— 2 meses | — | 1 série 3,75 g | Péssima |
| —A.A., 305617, 29 a., br., masc. | Lesões ulcerosas na face externa da perna E e no dorso do pé E. | C— 2 meses | D. Chagas crôn. forma indeterminada, Anc. | 5 séries 100 g | Boa |
| —P.N., 48619, 45 a., parda, masc. | Lesão úlcero-crostosa do lábio superior e ulcerosa da mucosa do nariz, com perfuração do septo. Lesão úlcero-crostosa do cotovelo E. | C—20 anos M— 8 anos | Anc., tricoceph. | 5 séries 75 g | Boa |
| —J.O., 49047, 36 a., parda, masc. | Lesões ulcerosas do sub-septo nasal e da asa do nariz. | C—20 anos M—10 anos | Miocardioesclerose | 5 séries 75 g | Regular |
| —J.F.A., 50163, 24 a., br., masc. | Lesão ulcerosas mucosa lábio superior, gengivas, palato mole com destruição da úvula. | C—12 anos M— 4 anos | Anc., Strong., Giard., Ent. hist. Otite média E. | 5 séries 75 g | Boa |
| —P.C.S., 38531, 62 a., br., masc. | Lesão ulcerosa mutilante da mucosa do nariz, com destruição do septo e do arcabouço cartilaginoso. Comunicação entre as cavidades oral e nasal por lesão ulcerosa transfixante da porção anterior da abóbada palatina. | C—32 anos M—18 anos | Cardiopatia chagásica crôn. em atividade, catarata bilateral, Anc., Strong., Asc., Ent. hist. | 5 séries 75 g | Boa |

C = época aproximada início das lesões cutâneas. — M = época aproximada início das lesões mucos.
Anc. = ancilostomiase. — Asc. = ascariíase. — Ent. hist. = amebíase intestinal (*Entamoeba h*
— Tricoceph. = tricocefaliase.

EHP = exame histopatológico de material de biópsia das lesões posteriores ao tratamento. — Pos. =
niformes.

exame parcial de urina, provas de labilidade proteica, determinação da transaminasemia, da bilirrubinemia, do tempo de atividade da protrombina, da retenção da bromossulfaleína, da proteinemia total e suas frações, do urobilinogênio quantitativo da urina, do potássio e sódio séricos, reação de fixação de complemento para doença de Chagas e sororreações para sífilis.

Dez doentes foram submetidos à punções-biopsias do fígado, prévias e posteriores ao tratamento, com agulha de Vim-Silvermann, a fim de avaliar a possível hepatotoxicidade da droga.

Onze pacientes foram submetidos a exames eletrocardiográficos seriados. Em dois doentes (casos n.ºs 3 e 10) a concomitância de miocardiosclerose não permitiu se avaliassem as alterações eletrocardiográficas motivadas pela ação do niridazol. Em um outro (caso n.º 12) a cardiopatia chagásica crônica concomitante e em atividade atuou no mesmo sentido. Além deste último, outros três doentes (casos n.ºs 1, 5 e 8) apresentavam positividade da reação de Machado-Guerreiro, contudo sem haver clínica relativa à doença de Chagas crônica e sem alterações eletrocardiográficas prévias ao tratamento pelo niridazol. Foram considerados como portadores de forma indeterminada de doença de Chagas crônica e as alterações dos seus eletrocardiogramas foram atribuídas à ação da medicação em estudo.

De conformidade com a frequência e a intensidade das reações colaterais apresentadas pelos doentes, consideramos a tolerância como boa, regular, má e péssima. Consideramos boa a tolerância quando os para-efeitos da medicação se limitavam a sintomas gerais: dores musculares e/ou articulares, dores oculares, cefaléia, sensação de mal-estar geral, astenia, hipo ou anorexia, emagrecimento. Regular quando se acrescentavam manifestações digestivas, de intensidade variável, representadas por náuseas, vômitos, dores epigástricas e/ou abdominais difusas, diarreia e para-efeitos neuropsíquicos leves, como insônia, tonturas, nervosismo, paraestésias. Má quando, além disso, havia acréscimo de manifestações neuropsíquicas de certa intensidade: excitação mental, alucinações, medo, agressividade, alterações do comportamento. Fi-

nalmente, catalogamos a tolerância de péssima quando o quadro psicótico tóxico se acrescia de confusão mental e de convulsões generalizadas com perda da consciência.

Nove doentes foram submetidos a exames eletroencefalográficos prévios, no decorso do tratamento e posteriores a êle.

Das doenças associadas, como seria de esperar em doentes procedentes em sua maioria da zona rural, predominaram as enteroparasitoses de variada natureza. Apenas em um doente, não havia outra doença concomitante (caso n.º 7).

Em dois doentes havia miíase pelas larvas da mosca *Callitroga macellaria*, superajuntada às lesões mucosas ulcerosas (casos n.ºs 2 e 5).

Os resultados do tratamento eram avaliados através exame clínico cuidadoso, realizado por nós, complementado sempre por exame feito também por otorrinolaringologista, e mediante biópsia das lesões mucosas em atividade com exame histopatológico para pesquisa de elementos leishmaniformes.

RESULTADOS

Dos 12 doentes, em dois fomos obrigados a interromper a terapêutica pelo niridazol em virtude da ocorrência de convulsões generalizadas com perda da consciência (casos n.ºs 5 e 7). Além destes dois casos de tolerância péssima, tivemos em um paciente má tolerância pela ocorrência de alucinações (caso n.º 6). Em 4 pacientes a tolerância foi regular e em 5 boa.

Reveremos os resultados alcançados na seguinte ordem: primeiro, nos pacientes com lesões cutâneas exclusivas, que devem representar os casos mais precoces da doença; depois, naqueles com lesões cutâneas em atividade associadas a lesões mucosas; e, finalmente, nos doentes com lesões mucosas em atividade e com lesões cutâneas cicatrizadas há tempo mais ou menos longo e que devem representar os casos mais tardios da doença.

Dos dois doentes (casos n.ºs 7 e 8), que apresentavam exclusivamente a forma

cutânea da doença, sem evidência de lesões mucosas em exame otorrinolaringológico cuidadoso, obtivemos num deles (caso n.º 8) a completa e definitiva cicatrização das lesões com cinco séries de tratamento de 10 dias de duração cada e dose total da medicação de 100 gramas. As figuras 1 e 3 mostram a regressão das lesões ulcerosas do membro inferior esquerdo ao término do tratamento e as figuras 2 e 4 mostram a cicatrização persistente, sem recidivas, 23 meses após suspensão da terapêutica pelo niridazol. No outro doente (caso n.º 7) com forma cutânea exclusiva, fomos levados à interrupção da terapêutica niridazólica ao final da primeira série de tratamento, pela ocorrência de convulsões generalizadas acompanhadas de perda da consciência. Não obstante, neste caso dois exames eletroencefalográficos não revelaram anormalidades. Tratava-se de criança de dois anos de idade com lesão cutânea precoce da face. Tratamento posterior com antimoniato de N-metil-glucamina, por via intramuscular, levou à cicatrização da lesão.

Nos dois doentes (casos n.ºs 2 e 9) com concomitância de lesões mucosas e cutâneas em atividade, não conseguimos a cura das extensas lesões cutâneas ulcerosas da face de um deles (caso n.º 2). Houve nêle persistência da positividade para corpúsculos leishmaniformes nas biópsias das lesões cutâneas e mucosas, após cinco séries de tratamento e dose total de 75 gramas do medicamento. Obtivemos a cura das lesões úlcero-crostosas do lábio superior e do cotovelo esquerdo do outro (caso n.º 9), com persistência, contudo, da atividade das lesões ulcerosas do nariz, comprovada clínica e histopatologicamente (figs. 5 e 6).

Nos restantes oito doentes com lesões mucosas em atividade, de localização variada nas membranas mucosas do nariz, boca e/ou faringe, e lesões cutâneas cicatrizadas há tempo mais ou menos longo, em nenhum deles obtivemos a cura das lesões mucosas e a negatividade para elementos leishmaniformes das biópsias destas lesões.

Como exemplos desses oito pacientes com lesões mucosas em que o tratamento foi ineficaz apresentamos as fotografias anteriores e posteriores ao tratamento de três deles (figs. de 7 a 12).

Muito embora possa observar-se, no decurso do tratamento, sob efeito do niridazol, aparente melhora das lesões mucosas, esta melhora é temporária, ocorrendo sempre posterior reativação das mesmas lesões. Durante os períodos de aparente e temporária melhora, o niridazol é incapaz de determinar a regressão da infiltração das bordas das lesões, o que se consegue com a administração parenteral posterior do antimoniato de N-metil-glucamina. Contudo, mesmo com o posterior emprêgo deste último, ocorreram, em alguns casos, recidivas das lesões mucosas (casos n.ºs 2, 3, 4, 5 e 11).

Nossa revisão posterior ao tratamento prolongou-se por prazo variável de dois a 36 meses.

Em dois pacientes (casos n.ºs 11 e 12) com infecção intestinal pela *Entamoeba histolytica*, obteve-se a cura de amebiose intestinal, ao término da primeira série de niridazol, confirmando ação amebicida do medicamento, já evidenciada desde a sua introdução na terapêutica (7).

Excluídos três doentes devido à concomitância de cardiopatia em atividade (casos n.ºs 3, 10 e 12) e um por não ter sido submetido a exames eletrocardiográficos (caso n.º 7), dos oito restantes apenas um (caso n.º 5) não apresentou alterações eletrocardiográficas atribuíveis à medicação em estudo. Assim, as alterações eletrocardiográficas atribuíveis à droga incidiram em 87,5% dos doentes submetidos a exames eletrocardiográficos seriados. Tais alterações foram as seguintes:

Alteração difusa da repolarização ventricular em 6 casos;

Aumento da sístole elétrica ventricular em 5;

Alterações do ritmo cardíaco em 3;

Isquemia subepicárdica em 5;

Alterações da frequência cardíaca em 3.

As alterações assinaladas nos eletrocardiogramas não contra-indicaram a continuação do tratamento, nem se acompanharam de manifestações clínicas (dor precordial, dispnéia) de cardiopatia isquêmica.

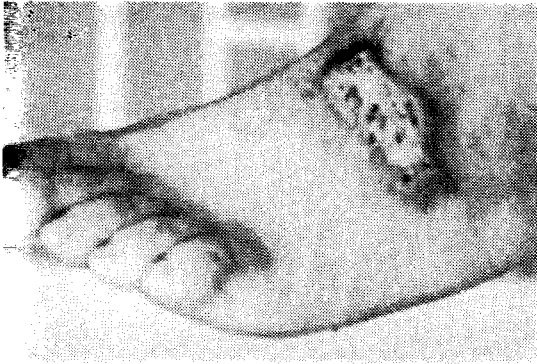


Fig. 1 — Caso nº 8 (A.A. 305617) Leishmaniose de forma cutânea precoce, datando de dois meses do tratamento, com cinco séries de niridazol e dose total de 100 gramas.



Fig. 2 -- O mesmo caso da fig. anterior. Aspecto da lesão do dorso do pé esquerdo, 23 meses após suspensão do tratamento exclusivo pelo niridazol.

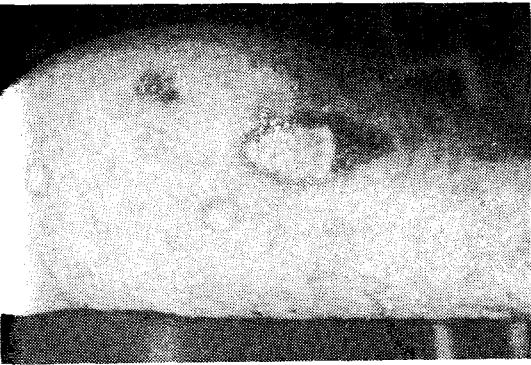


Fig. 3 — Caso nº 3 — Leishmaniose cutânea precoce, datando de dois meses. Aspecto das lesões ulcerosas da face externa da perna esquerda ao término do tratamento com cinco séries de niridazol e dose total de 100 gramas.

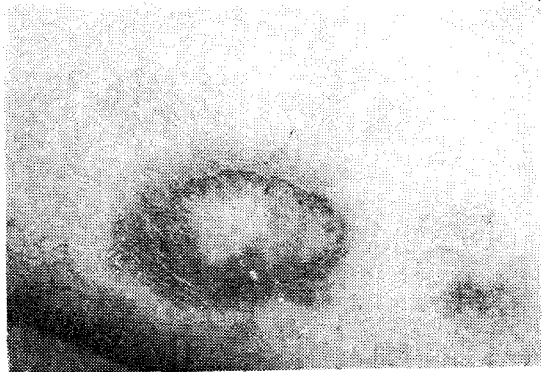


Fig. 4 -- O mesmo caso das figuras anteriores. Aspecto das lesões ulcerosas da perna esquerda, 23 meses após suspensão do tratamento exclusivo pelo niridazol.

As alterações mais precocemente notadas ocorreram no primeiro dia de tratamento. As que mais tempo perduraram, desapareceram seis semanas após a interrupção do tratamento.

Dos nove doentes submetidos a exames eletroencefalográficos apenas três apresentaram alterações atribuíveis à medicação e consistiram em irregularidade difusa do ritmo cerebral.

As provas de função hepática, aí incluídas não só as de labilidade proteica, como também as transaminases, a retenção da bromossulfaleína, a atividade da protrombina, a bilirrubinemia, a determinação quantitativa do urobilinogênio urinário, a proteinemia total e suas frações, não sofreram alterações significativas sob efeito da terapêutica niridazólica. O estudo histopatológico de fragmentos de fígado, obtidos



Fig. 5 — Caso n.º 9 (P.N., 48619). Aspecto da lesão úlcero-crostosa do lábio superior e da lesão ulcerosa da mucosa do nariz, antes do tratamento pelo niridazol.



Fig. 6 — O mesmo paciente da figura anterior. Cura da lesão úlcero-crostosa do lábio superior e persistência da lesão ulcerosa da mucosa do nariz ao término do tratamento com cinco séries de niridazol e dose total de 75 gramas.

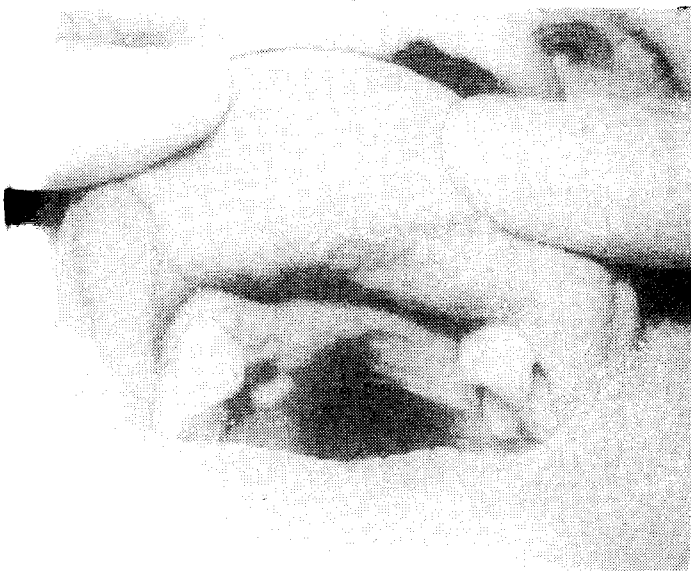


Fig. 7 — Caso nº 11 (J.F.A., 50163). Aspecto da lesão ulcerosa da mucosa do lábio superior e da gengiva, antes do tratamento pelo nirimidazol.



Fig. 8 — O mesmo paciente da figura anterior. Persistência da lesão ulcerosa da mucosa do lábio superior e da gengiva, após cinco séries de tratamento pelo nirimidazol, na dose total de 75 gramas. Seguimento do doente até 36 meses após o término do tratamento nirimidazólico. O aspecto das lesões não se modificou e a biópsia delas foi positiva para elementos leishmaniformes.

por punção-biópsia com agulha de Vim-Silvermann, antes e após o tratamento, em dez doentes, também não revelou alterações histológicas que pudessem ser atribuídas à ação da droga.

Não se observaram sob ação do tratamento alterações significativas nos hemogramas seriados, nem nos exames periódicos de urina, bem como nos eletrólitos potássio e sódio dosados no sangue.

DISCUSSÃO

Em trabalho pioneiro, realizado em Recife, Lôbo e Lôbo Filho (5) trataram 16 pacientes de leishmaniose tegumentar americana, todos com formas cutâneas de instalação recente, assinalando cura total de todos eles. Usaram posologia média de 20 mg/kg dia, durante 10 a 20 dias, repetindo o tratamento com intervalos de 10 dias, até

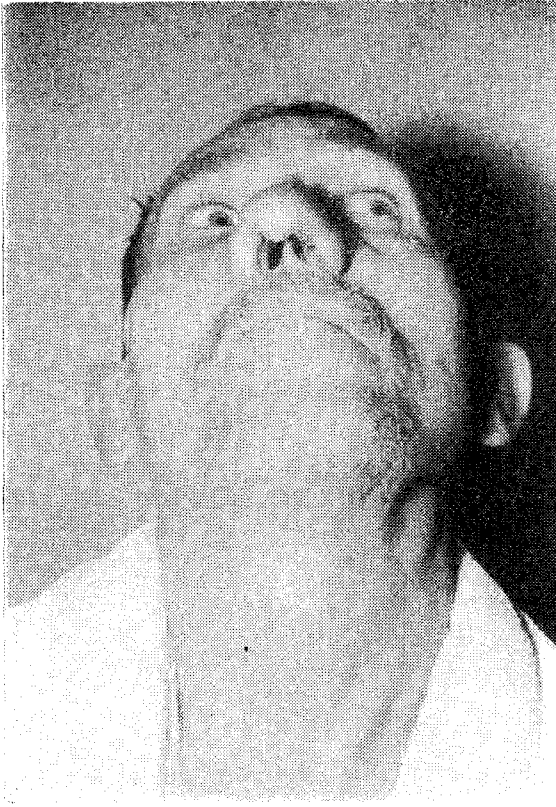


Fig. 9 — Caso n.º 10 (J.O., 49047). Lesões ulcerosas do subsepto nasal e da asa do nariz, antes do tratamento pelo niridazol.

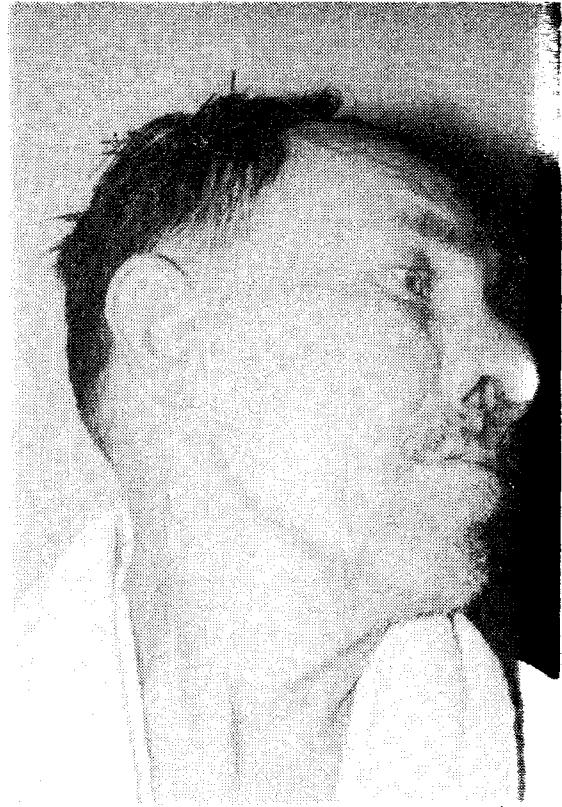


Fig. 10 — O mesmo paciente da fig. anterior. Com cinco séries de tratamento pelo niridazol, na dose total de 75 gramas, não se obteve cura das lesões ulcerosas. Aspecto das lesões dois meses após término do tratamento.

obtenção da cura. Acrescentaram nas lesões vegetantes a sua destruição pelo bisturi elétrico.

Lima, Mayrink e Furtado (4) estudaram "in vitro" a ação do niridazol sobre cépas de *Leishmania brasiliensis* e levantaram a hipótese da substância inibir o crescimento de colônias do protozoário, desde que se mantenha concentração constante nos meios de cultura. Concluíram estar o assunto em aberto para pesquisas futuras.

Um dos co-autôres (Furtado) do trabalho que acaba de ser citado, em colaboração com Gontijo e Viegas (2), estudou "in vivo" a ação terapêutica do niridazol em três doentes de leishmaniose tegumentar ameri-

cana, dos quais dois apresentavam a forma cutânea e um a forma cutâneo-mucosa. Concluíram que os resultados clínicos foram apenas parciais, pois, embora levando a cicatrização de lesões cutâneas e também mucosas, o medicamento não foi capaz de promover a regressão da infiltração das bordas das lesões. Inicialmente, empregaram 1,0 a 1,5 g por dia e dependendo da tolerância, como dose de manutenção, 0,5 a 1,5 g diárias. Atingiram nos três pacientes posologia total de 53 g, 65,5 g e 69,5 g. Conforme a tolerância, as séries de tratamento tiveram duração variável e foram intercaladas de períodos de descanso também variáveis na duração. Após a terapêu-



Fig. 11 -- Caso n.º 12 (P.C.S., 38531). Lesão ulcerosa mutilante da mucosa do nariz, com destruição do septo e do arcabouço cartilaginoso do nariz. Comunicação entre as cavidades oral e nasal por lesão ulcerosa transfixante da porção anterior da abóboda palatina. Aspecto das lesões antes do tratamento pelo niridazol.

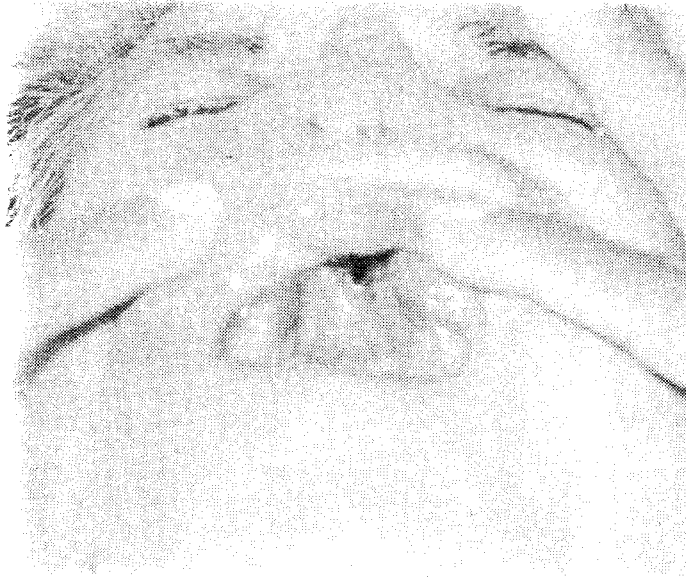


Fig. 12 -- O mesmo paciente da Fig. anterior. Aspecto das lesões dois meses após cinco séries de tratamento pelo niridazol, na dose total de 75 gramas. As lesões persistem em atividade ao exame histopatológico.

tica pelo niridazol, em dois pacientes nos quais o exame histopatológico ainda revelou granulomas, empregaram o antimonialto de N-metil-glucamina, obtendo regressão total da infiltração das bordas das lesões. Em um deles, a pesquisa de Leishmanias, escassamente positiva antes do tratamento, tornou-se negativa depois. Concluíram, finalmente, que a investigação terapêutica do niridazol na leishmaniose tegumentar americana deve ser prosseguida.

Os resultados terapêuticos por nós obti-

dos se aproximam mais da experiência de Furtado e cols. (2) do que daquela de Lôbo e Lôbo Filho (5). Eis que na terapêutica das lesões mucosas metastáticas achamos decepcionante a ação do niridazol. Não obtivemos com êle a cicatrização persistente das lesões mucosas, nem impedimos a posterior reativação destas lesões com seu emprêgo prolongado, quando a tolerância o permitia, a cinco séries de tratamento de dez dias de duração cada, intercaladas por pausas de dez dias. No tratamento das le-

sões cutâneas, embora obtivéssemos em dois dos três pacientes em que pudemos prolongar suficientemente o tratamento, a cicatrização definitiva das lesões cutâneas quer-nos parecer que melhores resultados e em prazo mais curto podem ser obtidos pelo uso dos antimoniais pentavalentes, notadamente o antimoniato de N-metil-glucamina, ou da diamidino+difenoxi-pentana (3), quando disponíveis.

As diferenças dos resultados nossos e de Lôbo e Lôbo Filho (5) talvez se expliquem pela predominância das formas precoces cutâneas na casuística dos pesquisadores pernambucanos e das formas tardias com predomínio das lesões mucosas metastáticas na nossa casuística.

Concordamos com Furtado *et al.* (2) de que o niridazol é incapaz de determinar a regressão da infiltração das bordas das lesões mucosas, o que se consegue com o emprego posterior do antimoniato de N-metil-glucamina. Contudo, também este último medicamento, usado após o niridazol, não protege todos os doentes contra as recidivas das lesões em nossa experiência e na de Furtado e cols. (3).

Em nossa experiência, a pior tolerância ao niridazol na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana não se deve ao comprometimento das funções hepáticas, como concluem Lôbo e Lôbo Filho (5). Alguns dos nossos pacientes, com função hepática clínica e bioquimicamente normal, isto é, sem queixas relacionadas ao fígado, com exame físico normal no tocante à glândula jecoral e com prova de função hepática normais, toleraram muito mal o medicamento (casos n.ºs 5, 6 e 7).

As alterações eletrocardiográficas atribuíveis à medicação niridazólica coincidiram com aquelas por nós observadas no trata-

mento de pacientes com esquistossomose mansônica (1; 6).

Confirmando nossa experiência anterior com esquistossomóticos tratados pelo mesmo medicamento (1), os exames eletroencefalográficos, mesmo seriados, não ofereceram segurança no sentido de prever a ocorrência de para-efeitos neuropsíquicos graves no tratamento pelo niridazol. Em dois pacientes que apresentaram convulsões, eletroencefalogramas repetidos (num deles, em número de seis) foram normais. Dos três pacientes com eletroencefalogramas alterados, em dois deles a tolerância foi regular e num apenas a tolerância foi péssima.

A eosinofilia pós-terapêutica constante na terapêutica da esquistossomose mansônica pelo niridazol, em virtude da ação eosinofilotática dos produtos dos vermes mortos, não se assinala no tratamento da leishmaniose tegumentar americana, em concordância com o que se observa na terapêutica da amebíase pelo mesmo medicamento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos colegas da Clínica Dermatológica (Serviço do Prof. Ruy N. Miranda), do Serviço de Eletrocardiografia (Chefe: Dr. Hélio Germiniani), do Serviço de Eletroencefalografia (Chefe: Dr. Octávio Augusto da Silveira) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, bem como a todos os nossos auxiliares (médicos ou não) da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, pelo valioso auxílio prestado na execução deste trabalho.

S U M M A R Y

Niridazole, a nitrothiazole derivative, was tried in twelve patients with American cutaneous leishmaniasis. In all the patients the clinical diagnosis of the disease was confirmed by biopsy of the lesions and in eight also by a Montenegro's positive skin test.

Eight patients had active metastatic mucosal lesions and initial skin lesions healed by a period of time more or less prolonged. Two had concomitant cutaneous and mucosal lesions in activity and two active cutaneous lesions only. The duration of the disease varied from two months to thirty two years.

The daily dosage of niridazole was uniformly 25 mg/kg of body weight, administered by oral route, in two daily parcelated doses. The patients were always hospitalized and when possible, by tolerance of the drug, received five courses of treatment of a ten days duration each, intervalled by the suppression of the drug by ten days after each course of treatment. This was possible in ten from twelve patients.

The treatment was well tolerated by five patients and regulary by four and badly tolerated in one patient due to appearance of hallucitations and mental excitement. The treatment was interrupted in two patients by the occurrence of convulsive seizures with loss of consciousness. The treatment was accompanied by high incidence of side-effects. The author could not relate the more intense side-effects to bad hepatic functions.

Liver function tests, blood cells and biochemical blood studies and urinalysis were carried out in all patients, before, during and after treatment, and showed no significant changes. Needle biopsy of the liver failed to demonstrate evidence of hepatic damage in all ten patients submitted to the study.

The follow-up period of this therapeutic study were prolonged from two to 36 months after the end of the treatment.

Eletrocardiographic drug-related changes were observed in seven out of eight patients (87.5%) without associated cardiologic disease and were not accompanied by cardiologic clinical manifestations.

Eletroencephalographic drug-related changes were observed in three from nine patients in which the examination was performed.

Poor therapeutic results in the patients with ulcerative mucosal lesions, were observed as the drug experimented did not heale the mucosal lesions and only healed the cutaneous lesions in two of three patients who completed five treatment courses. Temporary and incomplete healing of the mucosal lesions was followed by relapse of them, after the end of therapy in all the patients with mucosal lesions.

The author concluded that niridazole is not an effective drug in American cutaneous leishmaniasis with advanced metastatic lesions in mucous membranes of nose, mouth and/or pharynx.

The author recommends vigilant observation of the patients during treatment due to possible appearance of neuro-psychical symptoms.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BARANSKI, M.C. in RODRIGUES DA SILVA, J. — Mesa-redonda sobre o Ciba 32'644-Ba. Fôlha Méd., 53: 25-135, 1966.
- 2 — FURTADO, T.A.; GONTIJO, J. & VIEGAS, A.C. — Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo 1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-imidazolidinona. O Hospital, 75: 75-85, 1969.
- 3 — FURTADO, T.A.; FREIRE, F.J.; VIEGAS, A.C. & BARROS, V.L.M. — Ensaio terapêuticos na leishmaniose tegumentar americana. VI — Diamidino-difenoxi-pentana. O Hospital, 75: 1217-1226, 1969.
- 4 — LIMA, I.T.; MAYRINK, W. & FURTADO, T.A. — Ação do niridazol sobre a *Leishmania brasiliensis* "in vitro". Rev. Bras. Med., 25: 311-314, 1968.
- 5 — LÔBO, J. & LÔBO FILHO, J. — Estudos preliminares com o produto 1-(5-nitro-2-tiazolil) 2-imidazolidinona no tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Fôlha Méd., 54: 615-651, 1967.
- 6 — MARANHÃO, M.F.C.; GERMINIANI, H. & BARANSKI, M.C. — Alterações eletrocardiográficas no tratamento específico da esquistossomose mansônica com o nôvo derivado do aminonitrotiazol e estudo comparativo com as determinadas pelo antimônio-dimercaptosuccinato de sódio. Resumos do XXII Congr. Bras. Cardiologia, Recife 17 a 23-VII-1966, p. 66-67.
- 7 — THÉRAPEUTIQUE NOUVELLE DE LA BILHARZIOSE ET DE L'AMIBIASE — Acta Tropica, supplementum 9. Verlag für Recht und Gessellschaft AG, Basel, 1966.