

RELATO DE CASO

EFICÁCIA DO SULFATO DE AMINOSIDINE NA LEISHMANIOSE VISCERAL GRAVE, RESISTENTE AO TRATAMENTO COM ANTIMONIAL PENTAVALENTE

**Cleudson Castro, Vanize Macêdo, Mário L. Silva-Vergara, Cesar Cuba,
Celeste A. Silveira, Edgar Carvalho e Philip Marsden**

Descreve-se um caso de calazar grave resistente a dez cursos de antimonial pentavalente (glucantime) à base de 20mg de Sb⁵/kg/dia, que respondeu favoravelmente ao sulfato de aminosidine intramuscular na dose de 20mg/kg/dia por 20 dias, repetido após 20 dias. O parasitismo esplênico passou de 50 parasitos por campo a 3 parasitos em 10 campos logo após a primeira série de sulfato de aminosidine, tornando-se negativo depois de sete meses. A melhora clínica foi imediata, com redução gradual da hepatoesplenomegalia, e desaparecimento 26 meses após. Neste período aumentou 13 kg. Após o uso de aminosidine a reação de Montenegro tornou-se positiva e as células mononucleares responderam quando estimuladas com antígenos de leishmânia.

Palavras-chaves: Aminosidine no calazar. Calazar resistente ao glucantime. Calazar grave.

Apesar da maioria dos pacientes com leishmaniose visceral responder adequadamente ao tratamento com antimonial pentavalente, tem surgido casos de resistência a este medicamento em várias partes do mundo^{1 2 7 16 17} tornando a terapêutica difícil e dispendiosa. Este problema tem ocorrido especialmente na província de Bihar (Índia) onde existem centenas de pessoas com leishmaniose visceral resistente ao tratamento com antimonial pentavalente^{15 17}. Apesar do calazar neotropical continuar com boa resposta a esta medicação, tem surgido no Brasil casos de resistência tanto aos antimoniasis como à pentamidina e anfotericina B¹⁹. Por isto, tem-se buscado outros fármacos^{10 13} para fazer face a este problema.

Neste trabalho relata-se um caso de leishmaniose visceral grave, resistente ao tratamento com antimonial pentavalente (glucantime) e à associação de antimonial pentavalente mais gama interferon que foi tratado com sulfato de aminosidine^{4 5} e considerado curado após 26 meses de seguimento.

Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição, Hospital da Universidade de Brasília DF e Hospital Prof. Edgard Santos, Salvador, Ba. UFBA

Endereço para correspondência: Prof. Cleudson Castro. Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição UnB, Caixa Postal 04671 Brasília, DF Brasil.

Recebido para publicação em 11/08/94.

RELATO DO CASO

Paciente DRS, 14 anos, masculino, natural de Oliveira dos Brejinhos no Estado da Bahia e internado no Hospital da Universidade de Brasília em 1990. Adoeceu em 1987, juntamente com um seu irmão, apresentando febre e emagrecimento. Ambos receberam tratamento com antimonial pentavalente tendo seu irmão respondido satisfatoriamente, mas o paciente teve melhora clínica temporária. Repetido o tratamento, com a mesma droga durante 14 dias, teve melhora apenas parcial. De 1987 a 1991 o paciente foi submetido a várias séries de tratamento com antimonial pentavalente ou antimonial pentavalente associado a gama interferon em dosagens que variaram de 1 milhão a 8 milhões de unidades por m² de superfície corpórea, (Tabela 1).

Ao exame físico pesou 19kg, estava febril, anêmico, dispnéico, com sangramento nasal e gengival, otite média, septo nasal perfurado e fétido (biópsia não revelou leishmanias) e infantilismo. O abdome era abaulado com fígado a 8cm do rebordo costal direito (RCD), 10cm do apêndice xifóide (AX) e baço a 19cm do rebordo costal esquerdo (RCE). Durante a internação fez quatro infecções respiratórias, sendo tratado com antibióticos. Os exames mostraram anemia, leucopenia com neutropenia, plaquetopenia e disproteinemia (Tabela 3). A eletroforese de proteínas mostrou

aumento da fração gama e o estudo radiológico revelou idade óssea de 8 anos. Foi tratado com duas séries de glucantime na dose de 20mg Sb⁵/kg/dia durante 20 dias, cada uma, sem melhora (Tabela 1). A punção esplênica⁶ após os tratamentos mostrou mais de 50 amastigotas/campo (Tabela 2), com cultura positiva.

Em abril de 1991, após consentimento do pai e aprovação da Comissão de Ética do

Hospital, administrou-se ao paciente sulfato de aminosidina (gabromicina) na dose de 20mg/kg/dia intramuscular durante 20 dias. O paciente não apresentou efeitos colaterais, exceto a dor no local das injeções. As funções renal e auditiva avaliadas antes e após o uso do sulfato de aminosidina não sofreram alterações. Logo após o término da medicação a punção esplênica mostrou a presença de 3 amastigotas em 10 campos e o material

Tabela 1 - Esquemas terapêuticos usados* e o resultado das punções esplênicas de 1987 a 1991

Ano	Local	Medicamentos usados	Dias de tratamento	Punção esplen.	Baço (cm)	Fígado (cm)
1987	B Jesus Lapa	glucantime	14			
1987	"	"	14			
05/88	Hospital UFBA	20mg Sb ⁵ /kg + GI 1000000 U	39	+	7,5	4
07/88	"	20mg Sb ⁵ /kg	19	+	5,5	2,5
09/88	"	20mg Sb ⁵ /kg + GI 1000000 U	30	+	8	7
09/89	"	20mg Sb ⁵ /kg + GI 8000000 U	56	+		
11/89	"	20mg Sb ⁵ /kg + GI 2000000 U	23	+		
01/90	"	20mg Sb ⁵ /kg + GI 8000000 U	30			
01/91	HUB	20mg Sb ⁵ /Kg	20	+	19	8
02/91	"	20mg Sb ⁵ /Kg	20	+	19	8

* Em alguns destes tratamentos obteve melhora parcial

Sb⁵ = antimonial pentavalente, UFBA = Universidade Federal da Bahia
HUB = Hospital da Universidade de Brasília, GI = gama interferon.

Tabela 2 - Punções esplênicas antes e após o tratamento com sulfato de aminosidina

Data	Resultado das punções
20/03/91 (antes do tratamento)	50 Parasitos/campo
17/04/91 (após tratamento)	3 " /10 campos
08/05/91	1 " /10 "
28/05/91 (após 2º tratamento)	1 " /200 "
04/07/91	2 " /500 "
04/11/91	Negativa
27/05/92	Negativa

Tabela 3 - Evolução dos exames laboratoriais, hepatoesplenomegalia, dados antropométricos e idade óssea

Exames	11/90	07/91	10/91	05/92	07/93
Eritrócitos	-	-	-	4.100.000	-
Hematócrito	17%	34%	-	37%	38%
Hemoglobina	-	-	-	-	11,7g
Leucócitos	1.200	4.600	-	5.500	5.400
Plaquetas	50.000	220.000	170.000	210.000	170.000
Prot. totais	12g	10g	8g	6,9g	5,4g
Albumina	2g	3g	3,6g	3,9g	3,0g
Globulina	10g	7g	4,4g	3,0g	2,4g
Montenegro	-	neg	neg	10mm	15mm
Fígado RCD	8cm	4cm	2cm	pal insp prof	pal insp prof
Fígado AX	10 "	-	-	impalpável	impalpável
Baço	19 "	9cm	8cm	5cm	RCE
Peso corporal	19kg	-	27kg	32kg	32kg
Altura	-	-	-	1,32m	1,39m
Idade óssea	8 anos	-	-	-	12 anos

pal insp prof = palpável na inspiração profunda.

inoculado em hamster foi positivo. Desapareceu a febre e elevaram-se o hematócrito e a hemoglobina. Vinte dias após foi repetida nova série de sulfato de aminosidina na mesma dose e tempo sendo as funções renal e auditiva avaliadas antes e após o tratamento. O fígado diminuiu ficando a 4cm do RCD e o baço a 9cm do RCE. O hematócrito elevou-se para 34%, as proteínas baixaram para 10g% com 7g% de globulinas, plaquetas 220.000/mm³, e 4600 leucócitos por mm³ (Tabela 3). Em julho de 91 a punção esplênica mostrou 02 amastigotas em 500 campos e na cultura não cresceu *Leishmania donovani chagasi*. Entretanto a reação de Montenegro persistia negativa. O paciente recebeu alta, retornando em 20/10/91 com bom estado geral, tendo aumentado 8kg. O fígado estava a 2cm do RCD e baço a 8cm do RCE. Proteínas totais 8g% com 4,4g% de globulinas. A reação de Montenegro continuava negativa. A punção esplênica e a cultura foram negativas. A biópsia hepática mostrou degeneração hidrópica.

O paciente foi reavaliado um ano após o tratamento estando com bom estado geral e bem nutrido. Peso 32kg, altura 1,32m. Mucosas coradas. Abdom plano, fígado palpável somente à inspiração profunda. Baço palpável a 5cm do RCE. Reação de Montenegro apresentou positividade de 10mm.

Em julho de 1993 continuava sem queixas, bem nutrido, mucosas coradas fígado impalpável e baço no rebordo costal esquerdo.

As células mononucleares do paciente que em 1988/91 eram incapazes de responder quando estimuladas com antígenos de leishmânia, em 1992/93 passaram a apresentar proliferação (Figura 1). Apesar da cura clínica (Figura 2), o paciente continuou incapaz de produzir gama interferon.

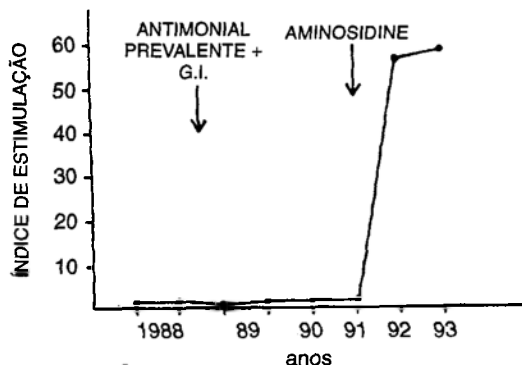


Figura 1 - Teste de transformação linfoblástica em paciente com calazar*.



1991



1993

Figura 2 - Aparência do paciente antes do uso e após a cura com sulfato de aminosidine.

DISCUSSÃO

O surgimento de resistência na leishmaniose visceral ao tratamento com glucantime tem sido cada vez mais frequente^{1 2 7 16 17}. Dentre os vários fatores que podem estar

* Células mononucleares (2×10^5) foram cultivadas em triplicata e estimuladas com antígeno de leishmania ($5 \mu\text{g/ml}$) e a incorporação de ^3H timina medida após cultura de 5 dias. O índice de estimulação representa a divisão das contas por minuto (cpm) das culturas estimuladas pelo cpm das células não estimuladas.

envolvidos no aparecimento de resistência pode-se citar a utilização de subdoses¹¹, a ocorrência de polimerização e a insuficiente quantidade de antimonial pentavalente nas ampolas¹². Este fato e os efeitos colaterais resultantes do uso da pentamidina e anfotericina B têm estimulado a procura de novos medicamentos^{8 10 13}. O sulfato de aminosidine surgiu como alternativa promissora. A aplicação desta droga no calazar do Quênia⁸ abriu perspectivas para os pacientes

com a forma habitual da doença, para os que não respondem à terapêutica com antimonial, e mesmo para pacientes graves¹⁴. Os trabalhos publicados têm mostrado que a droga é eficiente na leishmaniose visceral, tem menor índice de falhas que o antimonial pentavalente, proporciona tratamento mais seguro, mais barato¹⁴ e pode ser administrado associado a ele.

O resultado obtido neste paciente considerado com quadro clínico muito grave, foi ótimo. A resposta terapêutica se manifestou logo após o término da primeira série com importante diminuição do número de parasitos na punção esplênica. A melhora foi progressiva sem retrocessos ou recaídas embora a regressão da esplenomegalia fosse lenta o que se justifica pela exagerada esplenomegalia. Após 26 meses, julgamos que o paciente está curado clinicamente. Os parâmetros parasitológicos, hematológicos e a idade óssea mostraram melhora. A resposta imune celular aos antígenos de leishmânia que esteve ausente durante a fase ativa da doença foi restaurada após a cura³, sendo demonstrada através da resposta linfoproliferativa e da positividade do teste de hipersensibilidade. A doença acometeu o paciente na fase de crescimento e até a última revisão, mesmo após a cura clínica, não havia ainda desenvolvido os caracteres sexuais secundários.

A cura clínica deste paciente sugere que o sulfato de aminosidina pode ser usado como droga de segunda escolha no tratamento do calazar.

SUMMARY

A grave kala-azar infection in a 14 years old boy is described. The leishmanial infection failed to respond to ten interrupted courses of glucantime of variable duration (14-56 days) at a dose of 20mg Sb⁵/kg/day. However a favorable response occurred to intramuscular aminosidine sulphate (20mg/kg/day) for 20 days. This same regimen was repeated 20 days later. After the first treatment splenic puncture parasite density fell from 50 amastigotes per oil immersion field to 3 amastigotes in 10 fields. A further splenic puncture 7 months after treatment was negative. The marked hepatosplenomegaly gradually resolved over 26 months follow up and he gained 13 kilograms in weight. After aminosidine sulphate therapy bis

Montenegro reaction become positive and his lymphocytes responded to leishmania antigens.

Key-words: Aminosidine in kala-azar therapy. Kala-azar unresponsive to glucantime. Severe kala-azar

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badaró R, Falcoff E, Badaró FS, Carvalho EM, Pedral-Sampaio D, Barral A, Carvalho JS, Barral-Neto M, Brandley M, Silva L, Bina JC, Teixeira R, Falcoff R, Rocha H, Ho JL, Johnson Jr WJ. Treatment of Visceral Leishmaniasis with pantavalent antimony and interferon gamma. The New England Journal of Medicine 322:16-21, 1990
2. Bryceson ADM, Chulay JD, May HO, Mugambu M, Were JB, Muigai R, Chungue C, Gachihi G, Meme J, Anabwani G, Bhatt SM. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs I. Clinical and immunological studies. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 79:700-704, 1985.
3. Carvalho EM, Teixeira RS, Johnson WDJr. Cell mediated immunity in American visceral leishmaniasis: reversible immunosuppression during acute infection. Infection and Immunity 33:498-503, 1981
4. Castro C, Macêdo V, Vergara ML, Cuba C, Silveira CA, Marsden P. Leishmaniose visceral resistente, respondendo ao tratamento com Aminosidina. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 25 (Supl): 85, 1992.
5. Castro C, Macêdo V, Vergara ML, Cuba C, Silveira CA, Marsden P, Carvalho E. "Follow-up" de paciente com Calazar resistente ao tratamento com Antimonial Pentavalente e curado com Aminosidina. In: Resumos do XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Fortaleza p 228, 1993.
6. Chulay JD, Bryceson ADM. Quantitation of amastigotes of Leishmania donovani in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 32:475-479, 1983
7. Chungue CN, Gachihi G, Muigai R, Wasuna K, Rashid JR, Chulay JD, Anabwani G, Oster CN, Bryceson ADM. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. III Successful treatment using a combination of sodium stibogluconate plus allopurinol. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 79:715, 1985

Relato de caso. Castro C, Macêdo V, Silva-Vergara ML, Cuba C, Silveira CA, Carvalho E, Marsden P. Eficácia do sulfato de aminosidina na leishmaniose visceral grave, resistente ao tratamento com antimonial pentavalente. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28:273-277, jul-set, 1995.

8. Chungue CN, Owate J, Pamba HO, Donno L. Treatment of visceral leishmaniasis in Kenya by aminosidine alone or combined with sodium stibogluconate. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 84:221-225, 1990
9. Dietze R, Araujo RC, Lima MLR, Vexenet JA, Marsden PD, Barreto AC. Ensaio terapêutico com glucantime em Saguís (*Callithrix jacchus*) infectados com uma cepa de *Leishmania donovani* aparentemente resistente ao tratamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 18:39-42, 1985.
10. Dietze R, Milan EP, Berman JD, Grogi M, Falqueto A, Feitosa TF, Luz KG, Suassuna FAB, Marinho LAC, Ksionski G. Treatment of Brazilian Kala-Azar with a short course of Amphotericin B Cholesterol Dispersion. *Clinical Infectious Diseases* 17:981-986, 1993.
11. Grogi M, Thomason T, Franke E. Drug resistance in Leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 47:117-126, 1992
12. Marsden PD. Letter to the Editor "Evaluation of three chemotherapeutic schemes with Meglumine Antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in the state of Pará, Brazil". *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 35:589, 1993
13. Olliaro PL, Bryceson ADM. Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis. *Parasitology today* 9:323-328, 1993
14. Scott JAG, Davidson RN, Moody AH, Grant HR, Felmingham D, Scott GMS, Olliaro P. Aminosidine (paromomycin) in the treatment of leishmaniasis imported into the United Kingdom. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 86: 617-619, 1992
15. Sundar S, Thakur BB, Tandon AK, Agrawal NR, Mishra CP, Mahapatra TM, Singh VP. Clinicoepidemiological study of drug resistance in Indian kala-azar. *British Medical Journal* 308:307, 1994.
16. World Health Organization. Report of the informal meeting on the chemotherapy of visceral leishmaniasis. TDR/Chemleish/VL/82.3. World Health Organization, Geneva 1982
17. World Health Organization. Antimonials: large-scale failure in leishmaniasis "alarming". *TDR News*, Geneva n° 34:1 e 7, 1990.