

ESTUDO TERAPÊUTICO ABERTO COM SULFATO DE AMINOSIDINE NA LEISHMANIOSE MUCOSA CAUSADA POR *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS*

Gustavo A.S. Romero, Hélio A. Lessa, Vanize O. Macêdo, Edgar M.
Carvalho, Aldina Barral, Albino V. Magalhães, Maria G.O. Orge,
Maria V.A. Abreu e Philip D. Marsden

No período de setembro a novembro de 1994 foram tratados 21 pacientes com leishmaniose mucosa ativa, predominantemente adultos lavradores do sexo masculino, com sulfato de aminosidina intramuscular, 16mg/kg/dia por 20 dias. Treze pacientes eram virgens de tratamento e 8 haviam sido tratados sem sucesso com Glucantime®. O diagnóstico baseou-se inicialmente em critérios epidemiológicos, clínicos e nos resultados da intradormreação de Montenegro e a imunofluorescência indireta para anticorpos séricos antileishmânia e durante o acompanhamento nos resultados dos estudos parasitológicos. Sessenta e sete por cento dos pacientes tiveram diagnóstico parasitológico confirmado sendo a inoculação do material de biópsia das lesões em hamsters o método mais sensível. O tempo médio de acompanhamento foi de 12,6 meses. A adesão ao tratamento foi de 100%. Os efeitos colaterais foram dor no local da injeção (86%), proteinúria leve (24%), elevação do nível sérico de creatinina (5%) e perda auditiva subclínica em um dos dois pacientes que realizaram audiometria. Observou-se cura clínica em 48% dos pacientes e a percentagem acumulada de recidiva foi de 29% (4/14 pacientes) durante o acompanhamento.

Palavras-chaves: Leishmaniose mucosa. Sulfato de aminosidina. Leishmania (Viannia) braziliensis.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda para o tratamento da leishmaniose mucosa (LM) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* [L(V)b] a utilização de antimoniais pentavalentes¹⁸. Os esquemas utilizados são variáveis mas atualmente se recomenda a dose de 20mg/kg/dia de Sb^v por 28 dias^{9 15}. Este esquema terapêutico tem produzido resultados diferentes em várias regiões geográficas apresentando falta de resposta em considerável número de pacientes^{6 7 21 22}, fenômeno que pode ser atribuído em parte ao aparecimento de resistência ao medicamento⁸.

O tratamento com antimoniais acompanha-se de toxicidade importante que aparece mais frequentemente quando se utiliza por tempo prolongado^{2 13}. Reconhece-se também que estas drogas (Glucantime® e Pentostam®) são compostos cuja estrutura química não tem sido completamente caracterizada e a padronização do conteúdo de Sb^v em cada lote e ampola poderia ser diferente dependendo de variáveis ainda não determinadas⁵. As alternativas nos casos de falta de resposta aos antimoniais pentavalentes são anfotericina B e pentamidina, ambas com níveis de toxicidade elevados que fazem impossível a aplicação nas condições das áreas rurais onde se concentra a maioria dos pacientes com LM^{2 14}.

Na região sudeste da Bahia existe uma área de transmissão quase exclusiva de L(V)b e na localidade de Corte de Pedra, no município de Tancredo Neves, há um centro de saúde que atende principalmente pacientes com leishmaniose onde pesquisadores da Universidade de Brasília têm realizado estudos sobre esta doença^{1 10 20}. A incidência de LM registrada no Centro de Saúde de Corte de Pedra é em média de 22 casos/ano.

Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição, Universidade de Brasília, Brasília, DF e Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

Endereço para correspondência: Dr. Gustavo A. Sierra Romero. Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição. Universidade de Brasília 70919-970. Brasília, DF, CP 04671, Fone: (061) 273-5008 Fax: (061) 273-2811. E-mail: gromero@guarany.cpd.unb.br.

Recebido para publicação em 26/01/96.

O sulfato de aminosidine é um aminoglicosídeo que possui atividade leishmanicida^{17,23} e tem sido testado com sucesso em pacientes com leishmaniose visceral^{19,24}. Na leishmaniose cutânea (LC) tem sido utilizado em forma tópica e parenteral com resultados variáveis¹¹. A droga apresenta toxicidade comum à família dos aminoglicosídeos. Devido às limitações apresentadas pelos antimoniais e as alternativas terapêuticas disponíveis, planejou-se um estudo aberto utilizando sulfato de aminosidine em pacientes com LM na área endêmica de Corte de Pedra para estabelecer a eficácia do medicamento nesta doença e a exequibilidade para a sua aplicação em uma área rural.

MATERIAL E MÉTODOS

Consideraram-se como candidatos ao tratamento com sulfato de aminosidine, pacientes com LM ativa caracterizada por edema, ulcerações e/ou infiltração granulosa ou vegetante nas vias aéreas superiores. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos entre 10 e 65 anos de idade que aceitaram participar voluntariamente e que assinaram o termo de consentimento. Constituíram critérios de exclusão o uso de drogas com atividade leishmanicida durante os três meses prévios ao início do estudo, o uso regular de drogas que aumentam o risco de nefrotoxicidade ou ototoxicidade por aminoglicosídeos, doenças sistêmicas descompensadas como insuficiência cardíaca, diabetes, etc; problemas auditivos ou renais que contra-indicam o uso de aminoglicosídeos, a utilização de drogas desta mesma família durante os últimos três meses e a suspeita de gravidez.

A avaliação diagnóstica incluiu o exame clínico detalhado das vias aéreas superiores e da pele na procura de evidências de LC ativa ou cicatrizada. Realizaram-se biópsias da mucosa afetada e também da pele quando houve lesões cutâneas ativas. Com o material obtido por biópsia inocularam-se hamsters e realizaram-se impressões em lâmina por aposição das biópsias das lesões cutâneas. Realizou-se ainda o estudo histopatológico para procura de amastigotas². O diagnóstico imunológico foi realizado através da intradermoreação de Montenegro (IDRM) segundo a técnica preconizada pela OMS¹⁸ e a procura de anticorpos séricos antileishmânia pelo método de imunofluorescência indireta (IFI)¹. O antígeno utilizado na IDRM e na IFI foi

Leishmania (*Leishmania*) *amazonensis* MHOM/BR/86/BA125, preparado segundo técnica descrita^{1,19}. A IFI foi repetida trimestralmente durante o seguimento.

Utilizou-se sulfato de aminosidine (Gabbromicina®), 16mg/kg/dia divididas em duas aplicações pela via intramuscular por 20 dias. Os pacientes foram seguidos por um período médio de 12,6 meses (11,5 a 14 meses). As avaliações foram realizadas cada 10 dias durante o tratamento e trimestralmente durante o seguimento. Realizaram-se dosagens séricas de creatinina e uréia, densidade urinária e exame qualitativo de urina para detectar hemoglobina, proteínas e medição do pH. Em dois pacientes realizou-se audiometria.

Para avaliar o resultado, 3 meses depois do tratamento, estabeleceram-se os seguintes critérios clínicos: remissão parcial: diminuição dos sintomas e sinais inflamatórios; remissão completa: desaparecimento dos sintomas e sinais inflamatórios e falha terapêutica: quando não houve melhora ou ocorreu piora do quadro clínico. Definiu-se cura como o estado de remissão completa mantido durante o período de acompanhamento de um ano e recidiva como o aparecimento de lesões ativas depois de haver alcançado a remissão completa. A queda ou negatificação do título da IFI considerou-se como elemento de apoio para diagnosticar a cura.

Nos pacientes que não apresentaram remissão completa 3 meses após tratamento foi administrado Glucantime®, 20mg/kg/dia por 28 dias ou uma segunda série de aminosidine dependendo da tolerância inicial com este medicamento.

A análise estatística foi realizada utilizando o teste exato de Fisher para comparar proporções, T de Student para comparação de médias e comparações pareadas e o teste de Kruskal-Wallis (KW-H) quando os valores das variáveis não possuíam distribuição normal. Para a análise dos títulos da IFI realizou-se a transformação logarítmica dos valores recíprocos para a obtenção das médias geométricas (MGT). Calcularam-se intervalos de confiança (IC_{95%}) para algumas variáveis que razoavelmente refletem a distribuição das mesmas na população e em casos de dúvida sobre a aceitação de um resultado com significância estatística quando a distribuição dos valores foi muito ampla.

RESULTADOS

Durante o período de setembro a novembro de 1994 foram incluídos 21 pacientes, 13 virgens de tratamento (Grupo A) e 8 tratados previamente com Glucantime® sem resposta clínica adequada (Grupo B). Sete dos 8 pacientes do grupo B receberam tratamento completo com Glucantime®, 4 tinham conseguido a remissão da doença mucosa em algum momento do acompanhamento e os outros 4 nunca apresentaram períodos de remissão completa. Arbitrariamente consideramos o tratamento com antimonial pentavalente como completo quando o paciente recebeu pelo menos 30 doses de 20mg de Sb^v/kg/dia durante um período não maior que 60 dias. A Tabela 1 mostra a comparabilidade dos grupos A e B no momento da inclusão.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes no momento da inclusão

Características	grupo a	grupo b	p
Média da idade-anos	36,9	33,8	p > 0.10 *
Sexo-m/f	11/2	6/2	p = 0.50 **
Ocupação-lavrador/outra	10/3	6/2	p = 0.66**
Número de LC-média	1,3	8,6	p = 0.08***
LC-supra/infradiaphragmáticas			
	9/2	7/1	p = 0.62**
Perfuração septal	3/13	2/8	p = 0.66**
LM-única/múltipla			
	11/2	7/1	p = 0.68 **
Evolução da LM-média meses	18,6	69,8	p = 0.007*

(*)T de Student. (**)Teste exato de Fisher (***) Teste de Kruskal-Wallis para dois grupos: LC = Lesão cutânea. LM= Lesão mucosa.

A média das idades foi 35,7 anos (desvio padrão=16,5, intervalo entre 10 e 64 anos). Dos 21 pacientes, 17 (81%) eram do sexo masculino e 4 (19%) do sexo feminino, 16 (76,2%) eram lavradores e 19 (90,5%) apresentaram evidência de LC ativa ou cicatrizada. Destes, 12 apresentaram exclusivamente cicatrizes típicas; 4, lesões cicatrizadas e lesões ativas e 3 exclusivamente lesões ativas. Em 16 (76,2%) pacientes as lesões cutâneas localizaram-se acima do diafragma e em 14 (66,7%) foram múltiplas. Onze pacientes (57,9%) desenvolveram a LM no período compreendido entre 0 e 2 anos após o aparecimento da LC. A média foi de 58,0 meses, (desvio padrão = 83,7; IC_{95%} = 17,7; 98,3 meses). O tempo de evolução da doença mucosa variou de um a 228 meses, sendo em média de 38,7 meses (desvio padrão = 51,9; IC_{95%} = 14,50; 61,74 meses).

As lesões mucosas foram classificadas em únicas ou múltiplas dependendo do número de superfícies que estivessem acometidas. Dezoito pacientes (85,7%) apresentaram lesões únicas e 3 (14,3%), lesões múltiplas. Vinte apresentaram lesões nasais e em 18 houve envolvimento do septo. Observou-se perfuração septal em 5 pacientes.

Realizou-se biópsia da mucosa nasal em 15 (71,4%) pacientes; 4 (19,0%) foram submetidos unicamente à biópsia das lesões cutâneas concomitantes e em 2 (9,5%) realizaram-se biópsias da mucosa e das lesões cutâneas. Três meses depois do tratamento, um paciente foi submetido novamente à biópsia cutânea e 7 foram submetidos à biópsia mucosa por não terem apresentado remissão completa. Seis meses depois do tratamento, um paciente foi submetido à biópsia mucosa no momento da recidiva. Quatorze (66,7%) pacientes tiveram diagnóstico parasitológico confirmado. A Tabela 2 mostra os resultados dos métodos diagnósticos. Não houve diferença significativa na proporção de pacientes com diagnóstico parasitológico comprovado entre os grupos A (69,3%) e B (62,5%) (Teste exato de Fisher p = 0,56). A média do tempo de evolução da doença mucosa foi de 20,4 meses nos pacientes que tiveram diagnóstico parasitológico confirmado versus 67,6 meses nos pacientes sem confirmação parasitológica, porém, a análise da diferença não mostrou significância estatística (KWH = 3,315; p = 0,07).

Tabela 2 - Resultados dos métodos de diagnóstico parasitológico

Método	Procedimentos positivos/total (%)
Impressão em lâmina por aposição-LC	5/7 (71,4)
Inoculação em hamster	15/32 (46,9)
Cultura a partir das lesões do hamster	15/15 (100,0)
Presença de amastigotas na histopatologia	12/32 (37,5)

LC=Lesão cutânea

A IDRm tinha sido realizada durante os últimos 2 anos em 8 pacientes; 6 apresentaram reação positiva, alguns deles com lesões flictenulares, pelo que foi registrado o valor em milímetros da reação prévia, realizando-se um novo teste unicamente nos 2 pacientes com resultado negativo. Quinze pacientes foram submetidos ao teste; 14 apresentaram reação positiva e em um a reação foi negativa. Neste último paciente a IDRm realizada 3 meses depois foi positiva. O diâmetro da IDRm foi em média de 16,8mm (desvio padrão = 5,2;

IC_{95%} = 14,4; 19,2mm). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes dos grupos A e B ($t = 0,9019$; $p > 0,10$). Quinze pacientes apresentaram reações com diâmetro maior ou igual a 15mm e não houve correlação com a gravidade da LM. Seis pacientes apresentaram formação de bolhas e ulceração posterior e um apresentou adenomegalia axilar dolorosa. A IFI realizada previamente à terapêutica com aminosidine, foi positiva em 66,7% dos pacientes com títulos que oscilaram de 1/32 a 1/1024. Sete pacientes apresentaram título de 1/16 considerado como negativo. A sensibilidade do teste nos pacientes com diagnóstico parasitológico confirmado foi de 71,4%. A média geométrica dos títulos (MGT) foi de 64 sendo significativamente maior nos pacientes do grupo B ($t = 1,831$; $p < 0,05$), mas o IC_{95%} para a diferença entre as médias dos dois grupos foi [-0,22; 3,45].

Os 21 pacientes completaram o tratamento com as 40 doses de aminosidine. A duração média do tratamento foi de 21,5 dias (desvio padrão = 2,36) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes dos grupos A e B ($t = 0,433$; $p > 0,10$). As razões expressas por 11 pacientes para explicar as irregularidades no tratamento foram: em 72,7% dos casos, a falta de uma pessoa capacitada para aplicar a injeção; em 9,1% dos casos, dor no local da injeção e ambas as razões em 18,2% dos casos.

Um paciente apresentou azotemia no dia 20 do tratamento que remitiu 4 dias após. Cinco pacientes apresentaram proteinúria leve (+ no exame qualitativo de urina) que regrediu depois do tratamento. Dois pacientes realizaram testes audiométricos; um apresentou no dia 20 do tratamento, perda auditiva para os sons de alta frequência e as alterações persistiram na audiometria de controle 3 meses depois; no segundo paciente o teste foi normal. Nenhum paciente teve sinais ou sintomas de toxicidade vestibular ou auditiva clinicamente detectáveis. Dezesete (80,9%) pacientes queixaram-se de dor no local da injeção na avaliação realizada no décimo dia de tratamento, 18 (85,7%) no vigésimo dia e 5 (23,8%) até um mês depois do tratamento.

Três meses após o tratamento com aminosidine, 13 (61,9%) pacientes encontravam-se em remissão completa, 5 (23,8%), em remissão parcial; em 2 (9,5%) pacientes houve falha terapêutica e um (4,8%) apresentou recidiva 8 semanas depois de ter conseguido a remissão

completa. A proporção de pacientes que alcançaram a remissão completa foi 87,5% no grupo B e 53,8% no grupo A, contudo, esta diferença não mostrou significância estatística (Teste exato de Fisher $p = 0,13$). Cinco dos 7 pacientes com LC ativa concomitante apresentaram cicatrização completa destas lesões e 2 apresentaram remissão completa do comprometimento mucoso mas persistiram com uma lesão cutânea ativa. Durante o acompanhamento estabeleceu-se a cura em 10 (47,6%) pacientes (Figura 1). A proporção de pacientes curados foi de 75% no grupo B *versus* 30% no grupo A, porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa (Teste exato de Fisher $p = 0,06$). A média do tempo de evolução da doença mucosa foi maior no grupo de pacientes curados (50,9 meses) *versus* os pacientes que não curaram (26,5 meses) (KWH = 1,454; $p = 0,23$). Não houve diferenças significativas entre pacientes curados ou não curados quanto às médias dos títulos da IFI inicial e à IDR (M) ($t = 1,528$; $p > 0,05$; $t = 0,17$; $p > 0,10$, respectivamente).

O acompanhamento sorológico mostrou que 3 meses depois de completado o tratamento com aminosidine houve uma queda nos títulos da IFI em 18 (85,7%) pacientes e permaneceram inalterados em 3 (14,3%), 2 destes com título de 1/16. As comparações entre títulos das avaliações realizadas a partir dos 3 meses de acompanhamento excluíram os resultados dos pacientes que receberam tratamentos alternativos; assim compararam-se os resultados de 13 pacientes entre 3 e 6 meses, 11 pacientes entre 6 e 9 meses e 10 pacientes entre 9 e 12 meses. A variação dos títulos foi analisada de forma pareada evidenciando-se uma queda significativa entre 0 e 3 meses de acompanhamento ($t = -3,627$; $p < 0,005$). Houve uma queda não significativa entre 3 e 6 meses ($t = -0,495$; $p > 0,10$), entre 6 e 9 meses e entre 9 e 12 meses, houve um aumento não significativo ($t = 0,750$; $p > 0,10$; $t = 0,647$; $p > 0,10$ respectivamente) (Figura 2).

DISCUSSÃO

As características gerais da casuística estudada são semelhantes às dos pacientes previamente descritos na área^{14, 15, 16} exceto pela baixa frequência de perfuração septal. Esta diferença poderia ser explicada pela procura mais precoce de atendimento médico. A média do tempo de evolução da lesão mucosa em pacientes com perfuração septal foi 83 meses

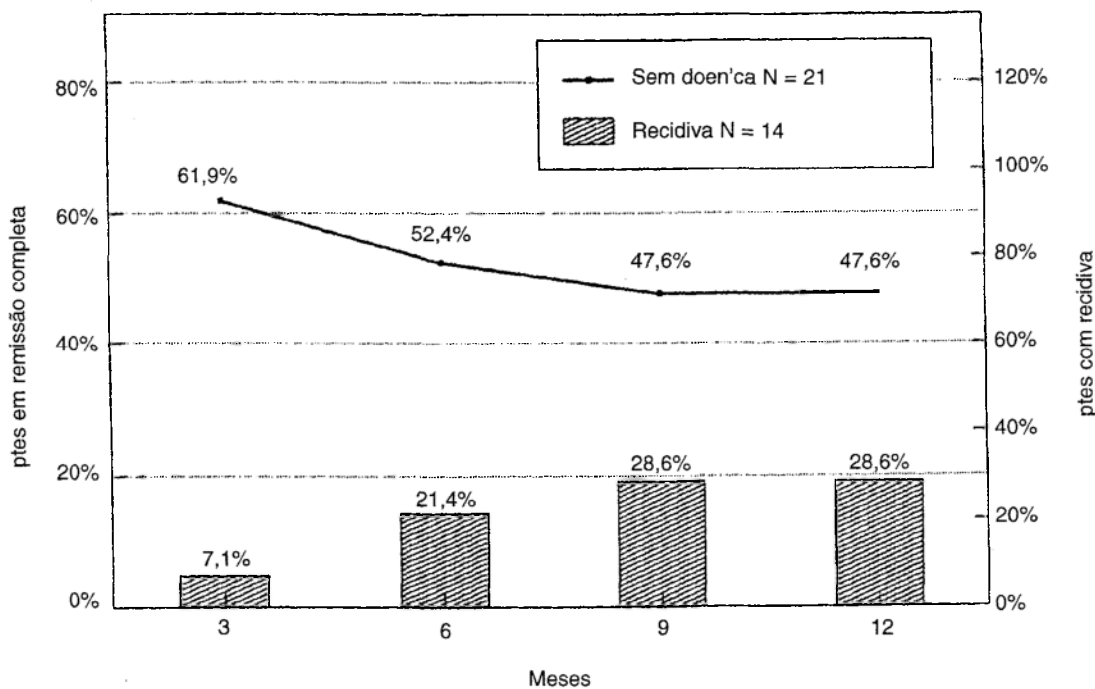


Figura 1 - Pacientes em remissão completa e índice acumulado de recidiva durante o período de acompanhamento.

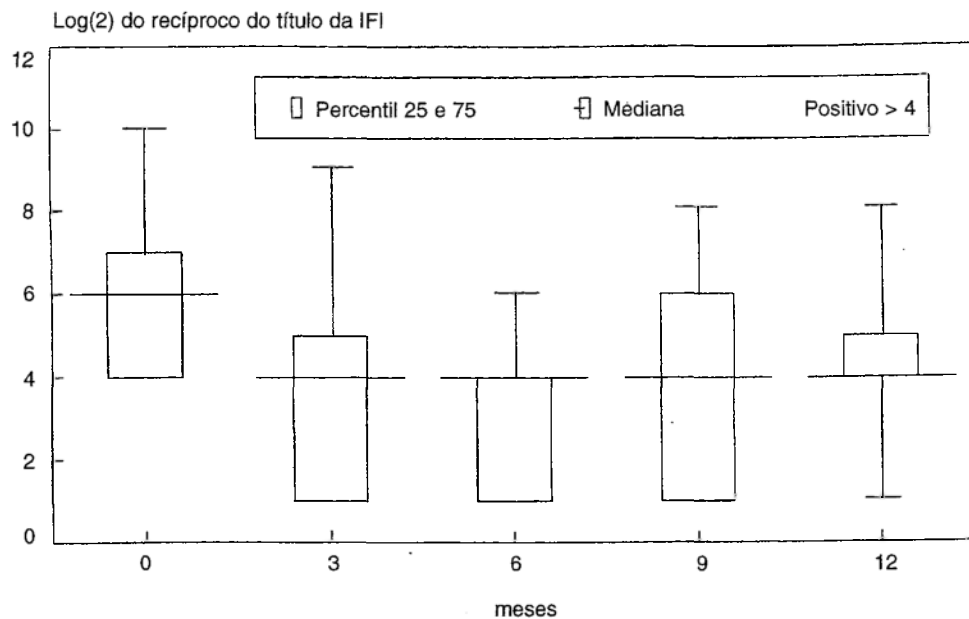


Figura 2 - Distribuição dos títulos da IFI ao redor da mediana durante o seguimento.

versus 24 meses em pacientes sem esta característica mas o número reduzido de pacientes com este achado impediu a aplicação de provas estatísticas para analisar a significância da diferença. A única paciente que não desenvolveu lesão nasal apresentou uma lesão no lábio inferior. Três pacientes apresentaram lesões mucosas múltiplas que em dois casos envolveram o laringe. O aumento do processo inflamatório, atribuído à morte dos parasitos, descrito com o uso de antimonial pentavalente neste tipo de pacientes¹⁵ não foi observado durante o tratamento com aminosidine. O tempo de evolução da LM foi significativamente mais prolongado nos pacientes do grupo B o que era esperado já que a possibilidade de um paciente ser tratado aumenta proporcionalmente ao tempo de doença.

A inoculação de material de biópsia em hamsters novamente mostrou que é o método de escolha para o isolamento em estudos de campo com positividade de 46,9%. A razão para não aplicar a IDRМ nos pacientes com reações positivas recentes foi a de evitar formação de bolhas e adenomegalia satélite dolorosa. A IDRМ foi francamente positiva sendo que 28,6% dos pacientes apresentaram formação de bolhas com posterior ulceração que em alguns casos deixou cicatriz. Estes achados obrigam a considerar que a IDRМ não deveria ser repetida em pacientes com LM com história de um teste positivo prévio.

Os relatos de pacientes com LM tratados com aminosidine são escassos. Quatro pacientes que não tinham tido resposta adequada com Sb^v foram tratados em ambiente hospitalar, obtendo cura em 3 e observando falha terapêutica em um paciente que apresentou doença prolongada e mostrou falta de resposta a múltiplas drogas²². Um paciente foi tratado com aminosidine em Corte de Pedra no ano de 1992 devido à falha terapêutica com Glucantime®, conseguindo entrar em remissão completa mas tendo recidiva meses depois. Com estes antecedentes a presente casuística é a primeira a ser tratada em área rural com número maior de pacientes o que permite estabelecer dados sobre a eficácia do medicamento em condições de campo.

A adesão ao tratamento foi de 100%. Um paciente prolongou a aplicação do medicamento por 30 dias por apresentar dor intensa no local da injeção que impediu o tratamento regular. A

dor no local da injeção, como efeito colateral mais comum, deve ser considerada como problema potencial em uma droga que poderia ser aplicada de maneira ampla em condições de campo já que influi de modo negativo na adesão ao tratamento. O paciente que apresentou alterações nos níveis séricos de creatinina e uréia tem 64 anos de idade e recebeu uma dose adequada à sua função renal. Embora tenha sido uma elevação transitória e reversível, é prudente recomendar que em pacientes acima de 50 anos os controles de creatinina e uréia sejam mais frequentes. Dos pacientes que realizaram estudos audiométricos, um apresentou audiometria normal e o outro apresentou, no dia 20 de tratamento, perda auditiva bilateral nas altas frequências (3000-4000Hz.) que persistiu até 3 meses depois de terminado o tratamento. Pelos relatos de ototoxicidade com aminoglicosídeos, pode-se assumir que esta perda será permanente. Todos os pacientes foram assintomáticos em relação à potencial ototoxicidade mas, com o achado de um paciente com evidência de perda auditiva, não se pode descartar que outros pacientes tenham tido o mesmo problema em nível subclínico.

O grupo B apresentou uma proporção maior de pacientes em remissão completa aos 3 meses e curados aos 12 meses de acompanhamento. As diferenças com o grupo A não possuem significância estatística mas provavelmente este fenômeno deve-se ao número reduzido de pacientes. A tendência observada no grupo B poderia ser explicada pela evolução mais prolongada da doença e o uso prévio do antimonial pentavalente que poderiam ter levado a um estado onde a carga parasitária fosse menor e por isso potencialmente mais fácil de tratar. Vale ressaltar que os episódios de recidiva aconteceram nos pacientes do grupo A especialmente naqueles com comprometimento de múltiplas superfícies mucosas.

Os dados da eficácia do tratamento da LM com aminosidine foram comparados com os resultados do tratamento com antimonial pentavalente. Onze pacientes tratados em ambiente hospitalar com 20mg Sb^v/kg/dia por 30 dias tiveram uma taxa de cura de 92%, resultado sensivelmente melhor que o obtido com aminosidine embora o tempo médio de acompanhamento fosse de 8 meses²¹. Onze pacientes que inicialmente apresentaram falta

de resposta ao antimônio pentavalente na dose padrão foram tratados com 40mg de Sb^v/kg/dia por 30 dias e a taxa de cura, nos 8 pacientes que completaram o esquema, foi de 62,5%²². Outro estudo que utilizou 20mg de Sb^v/kg/dia por 28 dias mostrou que os pacientes com doença grave, considerada como aquela que acometeu outras superfícies mucosas além da nasal, tinham uma resposta inadequada e recidivas frequentes⁶. Posteriormente, os mesmos pesquisadores não conseguiram reproduzir os resultados do estudo inicial⁶ comparando 2 esquemas de tratamento com Sb^v, apesar de terem tratado pacientes com acometimento mucoso múltiplo⁷. No presente estudo o número de pacientes com lesões múltiplas foi muito pequeno para se obter conclusões válidas sobre o comportamento deste tipo de apresentação mas todos os pacientes inicialmente conseguiram entrar em remissão completa e dos 4 pacientes que apresentaram recidiva, 2 eram portadores de lesões múltiplas. A variabilidade dos resultados com antimônios pentavalentes pode ser explicada em parte pela utilização de diferentes lotes do medicamento que poderiam ter quantidades variáveis de Sb^v e Sb^{III}. Esta limitação não permite comparações de eficácia com outras drogas sendo ainda mais difícil quando os estudos disponíveis para análise só podem ser considerados como controles históricos.

Os resultados obtidos com aminosidina colocam esta droga como mais uma alternativa disponível para o tratamento da LM evidenciando que possui limitações importantes como a elevada frequência de dor no local da injeção e a necessidade de ser administrada em duas doses por dia o que influi negativamente sobre a adesão ao tratamento. O risco de toxicidade renal e auditiva, principalmente em pacientes maiores de 50 anos, tem particular importância devido que até uma quarta parte dos pacientes encontram-se nessa faixa etária o que requer vigilância clínica e laboratorial estrita que nem sempre é possível nas condições de trabalho nas áreas rurais. Provavelmente o papel reservado ao aminosidina na terapêutica da LM seja o de droga alternativa em casos de falha ou contra-indicação para o uso de antimônio pentavalente. Enquanto se espera o desenvolvimento de drogas leishmanicidas de administração pela via oral e de baixa toxicidade

a demonstração da eficácia de aminosidina contribui para incrementar as possibilidades terapêuticas contra uma das manifestações mais rebeldes da leishmaniose tegumentar americana.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Sr. Ednaldo L. do Lago da Fundação Nacional de Saúde pelo eficiente trabalho desenvolvido na área de Corte de Pedra, à Dra. Maria L.B.S. Atta pela realização das medições de uréia e creatinina séricas, à Dra. Jaqueline G. Marotti pela ajuda no processo de aspiração das lesões nos hamsters e à Profa. Ana M. Vasconcelos pela orientação para o processamento estatístico dos dados.

SUMMARY

From September to November 1994, 21 patients with active mucosal leishmaniasis were treated with aminosidine sulphate 16mg/kg/day by intramuscular injection for 20 days. They were principally adult male agricultural workers. Thirteen patients had not received specific treatment and eight had failed to respond to Glucantime® therapy. Diagnosis was based on clinical and epidemiological observations, a search for the parasite, leishmanin skin sensitivity and indirect fluorescent antibody serological tests. Sixty seven percent of patients had Leishmania parasites isolated from inoculated hamsters or visualized in imprints or histopathological sections. The mean follow-up period was 12.6 months. All patients completed treatment. Side effects were pain at the injection site (86%), mild proteinuria (24%), elevated serum creatinine (5%) and subclinical hearing loss in one of two patients who did audiometric tests. Clinical cure was achieved in 48% and the accumulated relapse rate was 29% (4/14).

Key-words: Mucosal leishmaniasis. Aminosidine sulphate. Leishmania (Viannia) braziliensis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badaró R, Reed SG, Carvalho EM. Immunofluorescent antibody test in American visceral leishmaniasis: sensitivity and specificity of different morphological forms of two *Leishmania* species. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 32:480-484;1983.
2. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: Biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. *Reviews of Infectious Diseases* 10:560-586;1988.

3. Chungue CN, Owate J, Pamba HO, Donno L. Treatment of visceral leishmaniasis in Kenya by aminosidine alone or combined with sodium stibogluconate. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 84:221-225;1990.
4. Correia Filho D. Estudo comparativo entre antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina e sulfato de aminosidine, no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis* L.(V).b. Tese de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 1993.
5. Franco MA, Barbosa AC, Rath S, Dorea JG. Antimony oxidation states in antileishmanial drugs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 52:435-437;1995.
6. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A, Berman JD. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Annals of Internal Medicine* 113:934-940;1990.
7. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria JE, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, Lucas CM, Berman JD. Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (Pentostam®) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 51:77-82;1994.
8. Grogl M, Thomasin TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implications in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 47:117-126;1992.
9. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam®) and review of pertinent clinical studies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 46:296-306;1992.
10. Jones TC, Johnson WD, Barreto AC, Lago E, Badaró R, Cerf B, Reed SG, Neto EM, Tada MS, França F, Wiese K, Golightly L, Fikrig E, Costa JML, Cuba CC, Marsden PD. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *The Journal of Infectious Diseases* 156:73-83;1987.
11. Krause G, Kroeger A. Topical treatment of American cutaneous leishmaniasis with paromomycin and methylbenzethonium chloride: a clinical study under field conditions in Ecuador. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88:92-94;1994.
12. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick AN, Llanos-Cuentas A, Costa JML, Cuba CC, Marsden PD. Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. 4. Classificação histopatológica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 28:421-430;1986.
13. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 18:187-198;1985.
14. Marsden PD. Mucosal Leishmaniasis ("espúndia" Escomel 1911). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 80:859-876;1986.
15. 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.
16. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JM, Jones TC. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III. Mucosal disease presentation and initial evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 17:179-186;1984.
17. Neal RA. The effect of antibiotics of the neomycin group on experimental cutaneous leishmaniasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 62:54-62;1968.
18. Organización Mundial de la Salud. Lucha contra las leishmaniasis. Serie de Informes Técnicos 793. 176p. Ginebra 1990.
19. Reed SG, Badaró R, Masur H, Carvalho EM, Lorenço R, Lisboa A, Teixeira R, Johnson WD, Jones TC. Selection of a specific skin test antigen for American visceral leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 35:79-85;1986.
20. Rosa AC, Cuba CC, Vexenat A, Barreto AC, Marsden PD. Predominance of *Leishmania braziliensis* in the regions of Três Braços and Corte de Pedra, Bahia, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82:409-410;1988.
21. Sampaio RNR. Tratamento hospitalar da leishmaniose cutâneo-mucosa. Tese de mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 1984.
22. Sampaio RNR. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose com novo esquema terapêutico com antimonial pentavalente e duas novas

drogas: aminosidina e anfotericina B com lipossoma. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 1993.

23. Schillings RT, Schaffner CP. Differentiation of catenulin-neomycin antibiotics: Identity of catenulin, paromycin hydroxymycin and aminosidine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 4:274-285;1961.

24. Thakur CP, Bhowmick S, Dolfi L, Olliaro P. Aminosidine plus sodium stibogluconate for the treatment of Indian kala-azar: a randomized dose-finding clinical trial. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 89:219-223;1995.